# PCT WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION International Bureau



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISI	HED U	JNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)							
(51) International Patent Classification 7:		(11) International Publication Number: WO 00/24358							
A61K	A2	(43) International Publication Date: 4 May 2000 (04.05.00)							
(21) International Application Number: PCT/AU  (22) International Filing Date: 22 October 1999 (2)  (30) Priority Data: PP 6638 22 October 1998 (22.10.98)  (71) Applicant (for all designated States except US): THE USITY OF SYDNEY [AU/AU]; Sydney, NSW 2006  (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): MATHER, IEdward [AU/AU]; 61 Blues Point Road, McMohansW 2060 (AU). DUKE, Colin, C. [AU/AU]; 19 Street, Randwick, NSW 2031 (AU).  (74) Agent: FB RICE & CO.; 139 Rathdowne Street, P.O. 10 Carlton, VIC 3053 (AU).	22.10.9  A  UNIVE 6 (AU)  aurenc ns Poir 9 Titan	BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  Published  Without international search report and to be republished upon receipt of that report.							
(54) Title: SYNTHESIS AND USES OF THIOPENTONE	E ENA	NTIOMERS							
(57) Abstract									
The present invention relates to the synthesis of R- and S- thiopentone and to an improved anaesthetic agent including R-thiopentone.									
		•							
		·							

## FOR THE PURPOSES OF INFORMATION ONLY

Codes used to identify States party to the PCT on the front pages of pamphlets publishing international applications under the PCT.

AL	Albania	ES	Spain	LS	Lesotho	SI	Slovenia
AM	Armenia	FI	Finland	LT	Lithuania	SK	Slovakia
ΑT	Austria	FR	Prance	LU	Luxembourg	SN	Senegal
ΑÜ	Australia	GA	Gabon	LV	Latvia	SZ	Swaziland
ΑZ	Azerbaijan	GB	United Kingdom	MC	Monaco	TD	Chad
BA	Bosnia and Herzegovina	GE	Georgia	MD	Republic of Moldova	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagascar	T.J	Tajikistan
BE	Belgium	GN	Guinea	MK	The former Yugoslav	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Greece		Republic of Macedonia	TR	Turkey
BG	Bulgaria	HU	Hungary	ML	Mali	TT	Trinidad and Tobago
BJ	Benin	IE	Ireland	MN	Mongolia	UA	Ukraine
BR	Brazil	IL	Isracl	MR	Mauritania	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Iceland	MW	Malawi	US	•
CA	Canada	IT	Italy	MX	Mexico	UZ	United States of America Uzbekistan
CF	Central African Republic	JP	Japan	NE.	Niger	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Netherlands	YU	
CH	Switzerland	KG	Kyrgyzstan	NO	Norway	ZW	Yugoslavia
CI	Côte d'Ivoire	KP	Democratic People's	NZ	New Zealand	ZW	Zimbabwe
СМ	Cameroon		Republic of Korea	PL	Poland		
CN	China	KR	Republic of Korea	PT	Portugal		
CU	Cuba	KZ	Kazakstan	RO	Romania		
CZ	Czech Republic	LC	Saint Lucia	RU	Russian Federation		
DE	Germany	Li	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Denmark	LK	Sri Lanka	SE	Sweden		
EE	Estonia	LR	Liberia	SG	Singapore		

10

15

20

25

30

35

## Synthesis and uses of thiopentone enantiomers

#### Field of Invention

The present invention relates to the synthesis of R- and S- thiopentone and to an improved anaesthetic agent including R-thiopentone.

#### **Background to the Invention**

Thiopentone has been the principal injectable anaesthetic agent since the 1930's. Like many barbiturates, thiopentone contains a chiral centre and is synthesised and used clinically as a racemate consisting of equal quantities of the R- and S-enantiomers. These enantiomeric forms result from asymmetry of the alpha-carbon of the 5-(1-methylbutyl) side chain. Use of the racemic thiopentone in clinical medicine has overlooked differences in the pharmacology of the individual enantiomers. Enantioselective pharmacology can occur at any site in the body where a drug interacts with an endogenous chiral centre. Most often, this can be a binding protein in a receptor (thus affecting drug action), metabolising enzymes (thus affecting drug elimination) and/or other macromolecules (thus affecting drug distribution). With current methodology, it is not usually possible to predict from first principles to what extent different drug enantiomers will interact differently with proteins or enzymes: the differences in the kinetics and dynamics must be determined experimentally.

As well as being used as an anaesthetic agent, thiopentone has been an important agent for the treatment of severe head injury since the 1980's. It is used to manage the complications of traumatic head injuries and following neurosurgery, and to treat uncontrollable fitting.

The use of thiopentone, however, is subject to limitations due to direct effects on the heart muscle and prolonged recovery from anaesthesia or prolonged time to recovery of clinical responsiveness after infusion for cerebral protection.

The present inventors have found a method for the efficient large-scale synthesis of both S- and R-thiopentone. Further, via pharmacological and pharmacokinetic studies of enantiopure thiopentone, the present inventors have surprisingly found that R-thiopentone has a pharmacological advantage over the traditional clinically used racemic thiopentone. More specifically,

the present inventors have found that R-thiopentone when used as an intravenously injectable anaesthetic agent has faster clearance from the body and is associated with relatively less depressant effects on the brain and heart muscle than either the racemate or S-thiopentone.

5

### Summary of the Invention

In a first aspect, the present invention is directed to a process of preparing an enantiomer of thiopentone which includes the following steps:

(a) providing an R- or S-citronellol according to the formula (I)

10

where Z is H or a protecting group

15

(b) oxidative-cleavage of the double bond of compound (I) to provide the aldehyde (II)

20

where Z is H or a protecting group

25

(c) reduction of the aldehyde and where Z is a protecting group, deprotection of the hydroxy group of compound (II) to provide the alcohol (III)

(d) oxidisation of the alcohol (III) to the acid (IV) followed by esterification to give the ester (V)

where R=an alkyl group

10

5

(e) condensation of the ester (V) with dialkyl oxalate under basic conditions to give compound (VI)

15

20

where R and R'=alkyl groups

(f) decarbonylation of compound (VI) to give malonate (VII) followed by ethylation to give compound (VIII)

10

15

20

where R and R'=alkyl groups

(g) condensation of compound (VIII) with thiourea to give R- or S-enantiomer of thiopentone (IX)

The steps for preparing R- or S-thiopentone according to the first aspect of the invention are outlined in Figure 1.

Protected R- or S-citronellol (I) may be formed by converting R- or S-citronellol to the acetate or a similar carboxylic acid ester derivative by reaction with acetic acid or an acetic acid derivative such as acetic anhydride or with an alkylcarboxylic acid or alkylcarboxylic acid derivative in the presence of an acidic or basic reagent. For example, one of the following methods may be used:

- (i) reaction of R- or S-citronellol with acetic acid or alkylcarboxylic acid in the presence of strong acid catalyst such as hydrochloric acid, sulfuric acid, p-toluenesulfonic acid, boron trifluoride or zinc chloride
- (ii) reaction of R- or S-citronellol with acetic anhydride or alkylcarboxylic acid anhydride in the presence of reagents such as pyridine or zinc chloride or

10

15

20

25

30

35

(iii) reaction of R- or S-citronellol with acetyl chloride or alkylcarboxylic acid chloride alone or in the presence of bases such as pyridine, triethylamine, or finely powdered sodium bicarbonate.

Protected R- or S-citronellol (I) may also be prepared by reaction of the R- or S-citronellyl bromide with acetic acid or an alkali metal or alkaline earth metal salt of acetic acid.

Preferably, the oxidative-cleavage step (step b) is carried out using one of the following methods:

- (i) reaction of compound (I) in methanol at -78°C with ozone followed by treatment with dimethyl sulfide or zinc/acetic acid (ozonolysis);
- (ii) reaction of compound (I) in aqueous t-butanol, pyridine or dioxane with sodium periodate and a catalytic amount of potassium permanganate (Lemieux-Rudloff oxidation);
- (iii) reaction of compound (I) in aqueous dioxane or 80% aqueous acetic acid with sodium periodate and a catalytic amount of osmium tetroxide (Lemieux-Johnson oxidation); or
- (iv) reaction of compound (I) in aqueous acetone with sodium periodate and a catalytic amount of ruthenium tetroxide (Pappo-Becker oxidation).

Preferably, the reduction/deprotection step (step c) is carried out using one of the following methods:

- (i) reaction of compound (II) in dioxane with hydrazine hydrate followed by heating, cooling and addition of potassium hydroxide and further heating (Wolff-Kishner reduction);
- (ii) reaction of compound (II) in dioxane with <u>p</u>-toluenesulfonyl hydrazine to give the tosylhydrazone followed by sodium borohydride reduction and base hydrolysis;
- (iii) reaction of compound (II) in aqueous dioxane with hydrazine dihydrochloride followed by addition of hydrazine hydrate, heating, cooling and addition of potassium hydroxide and further heating.

If step (iii) is used for the reduction then it is not necessary to first protect the hydroxy group of the citronellol starting material.

Preferably, the oxidation step (step d) is carried out by treating the alcohol (III) with aqueous potassium permanganate or chromic acid in aqueous sulfuric acid. Preferably, the esterification step (step d) is carried out by treating the acid (IV) with an alcohol such as methanol or ethanol, and

10

15

25

35

an acid catalyst. The acid catalyst may be selected from the group consisting of sulfuric acid, p-toluenesulfonic acid, boron trifluoride and zinc chloride.

Preferably, the condensation reaction step (step e) is carried out by treating the ester (V) with a base such as sodium ethoxide or sodium hydride in ethanol and dialkyl oxalate followed by treatment with aqueous acid. Preferably, diethyl oxalate is used.

Preferably, the decarbonylation step (step f) is carried out by heating compound (VI).

Preferably, the ethylation reaction in step (f) is carried out with a base such as sodium ethoxide or sodium hydride/ethanol, in ethanol, DMF or DMSO followed by the addition of an alkyl halide such as ethyl bromide or ethyl iodide.

Preferably the condensation reaction of compound (VIII) with thiourea in step (g) is carried out in sodium ethoxide or sodium hydride in either ethanol or DMSO with heating.

More preferably, the process of preparing R- and S-thiopentone includes the following steps:

- (a) reacting R- or S-citronellol with acetic anhydride in pyridine to provide compound (I);
- 20 (b) treating compound (I) in methanol with ozone followed by treatment with dimethyl sulfide (DMS) to provide aldehyde (II).
  - (c) treating aldehyde (II) with hydrazine hydrate followed by treatment with potassium hydroxide to provide the alcohol (III);
  - (d) treating the alcohol (III) with potassium permanganate to form the acid (IV) followed by treatment of the acid (IV) with ethanol and sulfuric acid to give ester (V);
    - (e) treatment of ester (V) with sodium hydride/ethanol in diethyl ether and diethyl oxalate followed by treatment with aqueous acid to give compound (VI);
- 30 (f) heating compound (VI) to provide the malonate (VII). Treatment of the malonate (VII) with sodium hydride in DMF followed by treatment with ethyl iodide to give compound (VIII);
  - (g) condensation of compound (VIII) with thiourea in sodium hydride/ethanol to give R- or S-thiopentone (IX).

In a second aspect, the present invention is directed to a process of preparing the R- and S- enantiomers of thiopentone, wherein the alcohol (III)

10

15

20

30

35

according to the first aspect of the invention is alternatively formed by catalytic asymmetric hydrogenation of the allylic alcohol (X). Preferably, the asymmetric hydrogenation is carried out using a catalytic amount of a chiral transition metal complex, such as Ru-(S)-BINAP or Ru-(R)-BINAP, to lead to the formation of R- or S-thiopentone. The allylic alcohol (X) may be formed by:

- (i) reaction of 2-pentanone with Wittig reagent prepared from ethyl bromoacetate and triethyl phosphite to give ethyl 3-methylhex-2E-enoate; followed by
- (ii) treatment of ethyl-3-methylhex-2E-enoate with a reducing agent such as lithium aluminium hydride to give E-3-methylhex-2-en-1-ol (X).

A preferred embodiment of the invention according to the second aspect of the invention is outlined in Figure 2.

In a third aspect, the present invention is directed to a process of preparing the R- and S- enantioners of thiopentone, wherein the acid (IV) according to the first aspect of the invention is alternatively formed by asymmetric hydrogenation of the acrylic acid (XI). Preferably, the asymmetric hydrogenation is carried out using a catalytic amount of a chiral transition metal complex, such as Ru-(S)-BINAP or Ru-(R)-BINAP, to lead to the formation of R- or S-thiopentone. The acrylic acid (XI) may be formed by:

- (i) reaction of 2-pentanone with Wittig reagent prepared from ethyl bromoacetate and triethyl phosphite to give ethyl 3-methylhex-2E-enoate; followed by
- 25 (ii) hydrolysis of ethyl 3-methylhex-2E-enoate to give E-3-methylhex-2-enoic acid (XI).

A preferred embodiment of the invention according to the third aspect of the invention is outlined in Figure 3.

In a fourth aspect, the present invention is directed to a process of preparing the R- and S- enantiomers of thiopentone, wherein the diethylmalonate (VII) according to the first aspect of the invention is alternatively formed by asymmetric hydrogenation of the vinylidene dicarboxylate (XII). The enantioselectivity of the reduction may be modified by full or partial hydrolysis of the alkyl carboxylate group. Preferably, the asymmetric hydrogenation is carried out using a catalytic amount of a chiral transition metal complex, such as Ru-(S)-BINAP or Ru-(R)-BINAP, to lead to

10

15

20

25

30

35

the formation of R-thiopentone. The vinylidene dicarboxylate (XII) may be prepared by:

- (i) condensation of 2-pentanone with dialkyl malonate, for example diethyl malonate, using piperidine and acetic acid as a catalyst with the azeotropic removal of water; or
- (ii) bromination of racemic dialkyl 2-(2-pentyl)malonate, for example diethyl 2-(2-pentyl)malonate, to give diethyl 2-bromo-2-(2-pentyl)malonate followed by dehydrobromination with, for example, sodium ethoxide.

A preferred embodiment of the invention according to the fourth aspect of the invention is outlined in Figure 4.

In a fifth aspect, the present invention is directed to a process of preparing the R- and S- enantiomers of thiopentone, wherein the dialkyl 2-ethyl-2-(2-R-pentyl)malonate (VIII) according to the first aspect of the invention is alternatively formed by asymmetric hydrogenation of dialkyl 2-ethyl-2-(pent-2-en-2-yl)malonate (XIII). Preferably, the asymmetric hydrogenation is carried out using a catalytic amount of a chiral transition metal complex such as Ru-(S)-BINAP or Ru-(R)-BINAP to give R- or S-thiopentone. The enantioselectivity of the reduction may be modified by full or partial hydrolysis of the alkyl carboxylated group. Dialkyl 2-ethyl-2-(pent-2-en-2-yl)malonate (XIII) may be prepared as follows:

- (i) reduction of pent-3-en-2-one with a reagent such as sodium borohydride to give pent-3-en-2-ol followed by reaction with phosphorous tribromide to give 2-bromopent-3-ene; and
- (ii) reaction of 2 bromopent-3-ene with the sodium salt of dialkyl 2-ethyl malonate gives dialkyl 2-ethyl-2-(pent-3-en-2-yl)malonate; followed by (iii) rearrangement of the double bond under strong basic conditions such as potassium butoxide/t-butanol to give the more thermodynamically stable product, dialkyl 2-ethyl-2-(pent-2-en-2-yl)malonate (XIII).

A preferred embodiment of the invention according to the fifth aspect of the invention is outlined in Figure 5.

In a sixth aspect, the present invention is directed to a process of preparing the R- and S- enantiomers of thiopentone, wherein the dialkyl 2-ethyl-2-(2-R-pentyl)malonate (VIII) according to the first aspect of the invention is alternatively formed by asymmetric hydrogenation of diethyl 2-ethyl-2-(pent-1-en-2-yl)malonate (XIV). Preferably, the asymmetric hydrogenation is carried out with catalytic amounts of a chiral transition

10

15

20

25

30

35

metal complex, such as Ru-(S)-BINAP or Ru-(R)-BINAP, to lead to the formation of R-thiopentone. Dialkyl 2-ethyl-2-(pent-1-en-2-yl)malonate (XIV) may be prepared as follows:

- (i) epoxidation of 1 pentene to give 1,2-epoxypentane followed by reaction with hydrogen bromide to give 2-bromopentan-1-ol and treatment with acetic anhydride to give 2-bromopentyl acetate; and
- (ii) reaction of 2-bromopentyl acetate with the sodium salt of dialkyl 2-ethylmalonate to give dialkyl 2-ethyl-2-(1-acetoxypentan-2-yl)malonate followed by treatment with a strong organic base such as DBU to give dialkyl 2-ethyl-2-(pent-1-en-2-yl)malonate (XIV).

A preferred embodiment of the invention according to the sixth aspect of the invention is outlined in Figure 6.

In a seventh aspect, the present invention is directed to an improved intravenous injectable anaesthetic agent including R-thiopentone and/or its alkali metal or alkaline earth metal salt together with a pharmaceutically acceptable carrier. Preferably, the salt is a sodium salt.

Preferably, the R-thiopentone is obtained according to the first aspect of the invention. The thiopentone is preferably in a concentration range of 1.0 mg/mL to 100 mg/mL. More preferably, the concentration of R-thiopentone is 25 mg/mL.

The pharmaceutically acceptable carrier may be selected from one or more of the group consisting of water and basic solubilizing agent.

Preferably, the basic solubilizing agent is sodium hydroxide, sodium bicarbonate and/or sodium carbonate. More preferably, the basic solubilizing agent is sodium carbonate.

In an eighth aspect, the present invention is directed to a method of anaesthetising a patient including the steps of administering to said patient an effective amount of R-thiopentone.

In a ninth aspect, the present invention is directed to a method of treating a patient with intracranial hypertension, abnormally increased or excessive cerebral blood flow and/or oxidative metabolism including the steps of administering to said patient an effective amount of R-thiopentone.

Preferably, the R- thiopentone is contained in an anaesthetic agent described in the seventh aspect of the invention.

R-thiopentone is more rapidly eliminated from the body than racemicand S-thiopentone. The present inventors have unexpectedly found that R- WO 00/24358 PCT/AU99/00919

10

thiopentone has relatively less depressant effects on the brain and heart muscle when compared with racemic- and S-thiopentone. Due to these characteristics, R-thiopentone has been found to be a more suitable anaesthetic agent than racemic or S-thiopentone and is particularly useful when used in the treatment of acute neurological and neurosurgical emergencies including closed head injury, refractory status epilepticus due to its ability to reduce intracranial pressure, cerebral blood flow and oxidative metabolism.

5

10

15

20

25

30

35

A higher clearance from the body is demonstrated by the relatively lower concentrations of R-thiopentone in plasma over that of S-thiopentone and racemically administered thiopentone.

A relatively more favourable distribution into the central nervous system of R-thiopentone is demonstrated by its higher distribution coefficients (between tissue and plasma) compared to racemic or S-thiopentone.

The lower effect of R-thiopentone on the heart is exhibited by a lower relative concentration of R-thiopentone compared to that for both the S- and racemic-thiopentone in the heart compared to the brain.

By examining the enantioselectivity of thiopentone clearance and distribution into the CNS of rats, the present inventors found that plasma and CNS tissue concentrations for S-thiopentone were approximately 10 -20% higher than those of R-thiopentone, corresponding to a higher clearance of R-thiopentone from the body. Further, it was found that halothane reduced the uptake of R-thiopentone into brain tissue enantioselectively.

Thiopentone is known to cause depression of the force of contractility of the heart (negative inotropy). The effects are due to both local effects on the heart as well as effects on the central nervous system control of the heart and other reflex mechanisms affecting heart performance. By measuring myocardial contractility, the present inventors have surprisingly found that R-thiopentone has less effect on the heart than S-thiopentone.

The present inventors have established that the qualitative nature of electroencepholagram (EEG) changes are the same for RS-thiopentone, R- and S-thiopentone. Surprisingly, the present inventors have found that although qualitatively similar in effects, significant quantitative differences exist between RS-thiopentone and its enantiomers in the heart and CNS tissue. It has been found that the relative distribution into the heart compared to the

10

15

20

25

30

35

brain was twice as high for S-thiopentone than for R-thiopentone. Further, the therapeutic index (ratio of lethal to anaesthetic dose) of R-thiopentone was considerably more favourable than either RS-thiopentone or S-thiopentone. This would seem to derive from a relatively greater distribution of R-thiopentone into CNS tissues and relatively less into the heart but wherein much larger doses of R- compared to S-thiopentone can be tolerated.

Studies investigating the effect of racemic thiopentone on the CNS activity using electroencephalogram (EEG) as a continuous measure of drug effect is known to have a biphasic activation-depression concentration effect relationship in both rat and humans. In order to determine whether the biphasic effect of RS-thiopentone on CNS activity resulted from a differential rate uptake of the enantiomers into the CNS, the mass balance of influx and efflux of thiopentone enantiomers from a sheep brain was studied. The present inventors surprisingly found that there was no significant difference in brain influx or efflux between the enantiomers suggesting that the biphasic effect was not due to differences between enantiomers in the rate of blood-brain equilibration. Both thiopentone enantiomers produced biphasic CNS effects consisting of initial EEG activation followed by depression and was found to be essentially the same as that for RSthiopentone. Quantitative differences were, however, observed with RSproducing a greater EEG depression than the depression produced by R- but less than that produced by S-thiopentone.

Further, by carrying out microdialysis studies, the present inventors have found that although the rate of equilibration of thiopentone between plasma and brain extracellular fluid was slow, the differences in the potency between the thiopentone enantiomers cannot be ascribed to differences in their rates of equilibration across the blood-brain barrier.

In order that the present invention be more clearly understood, preferred forms will be described with reference to the following examples and figures.

#### Brief Description of the Drawings

Figure 1 outlines the process for the synthesis of R- and S-thiopentone.

Figure 2 outlines a synthesis of R-3-methylhexanol.

Figure 3 outlines a synthesis of R-3-methylhexanoic acid.

Figure 4 outlines a synthesis of diethyl 2-(2R-pentyl)malonate.

Figure 5 outlines a synthesis of diethyl 2-ethyl-2-(2R-pentyl)malonate.

Figure 6 outlines an alternate synthesis of diethyl 2-ethyl-2-(2R-pentyl)malonate.

Figure 7 shows the effect on the left ventricular pressure  $(dP/dt_{max})$  versus time for a range of doses of thiopentone. This shows the effects of thiopentone and its enantiomers on myocardial contractility.

### Modes for Carrying out the Invention

5

10

15

20

25

30

35

The following examples illustrate the preparation of S-thiopentone in accordance with the first aspect of the invention and experimental details for studies of thiopentone and its enantiomers to support the second to fourth aspects of the invention.

The starting material S-citronellol is commercially available as are all other materials used in the process according to the present invention.

#### **Preparation of S-thiopentone:**

### Preparation of S-citronellol acetate

S-Citronellol (5 g, Merck Art. 818378) was mixed with acetic anhydride (10mL) and pyridine (5 mL) and the homogeneous mixture left at room temperature for 18 hours. The reaction products were washed with ice-cold water and extracted with petroleum spirit (bp 60-80°C). The petroleum extract was washed with 1 M HCl in 20% aqueous NaCl, washed 3 times with 20% aqueous NaCl, dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to give a colourless liquid (5.9 g) identified as S-citronellol acetate. <sup>1</sup>H-NMR spectrum (solvent CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz,  $\delta$  (ppm)) Abbreviations are: s, singlet; d, doublet; t, triplet; m, multiplet; b, broad.  $\delta$  0.91 (3H, d, J = 6.5 Hz, 3-Me), 1.1-1.7 (5H, m, H-2, H-3, H-4), 1.60 (3H, s, 7-Me), 1.68 (3H, s, 7-Me), 1.98 (2H, m, H-5), 2.04 (3H, s, MeCO), 4.09 (2H, m, H-1), 5.10 (1H, m, H-6); <sup>13</sup>C-NMR spectrum (solvent CDCl<sub>3</sub>, 75.4 MHz,  $\delta$ (ppm))  $\delta$  17.68 (MeCO), 19.44 (7,Me), 21.07 (3-Me), 22.21 (C-5), 25.41 (C-8), 25.74 (C-3), 29.50 (C-2), 35.45 (C-4), 63.06 (C-1), 124.59 (C-6), 131.35 (C-7), 171.24 (CO).

#### Preparation of S-6-acetoxy-4-methylhexanal

S-Citronellol acetate (5.9 g) was dissolved in methanol (40 mL) and cooled to approximately -78°C using a dry-ice/acetone cooling bath then ozone in a stream oxygen gas from an ozone generator was bubbled through the stirred solution for 1 hour 15 minutes. After a further 1 hour dimethyl sulfide (4.5 mL) was added to the solution which kept at approximately -78°C for another 2 hours then at 0°C with an ice-bath for 2 hours and at room

10

15

20

25

30

35

temperature for 18 hours. The methanol was removed by evaporation under reduced pressure and the residue partitioned between ethyl acetate and 20% aqueous NaCl. The ethyl acetate extract was washed 3 times with 20% aqueous NaCl, dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to give a colourless liquid (5 g) identified as S-6-acetoxy-4-methylhexanal.  $^1$ H-NMR spectrum (solvent CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz,  $\delta$ (ppm))  $\delta$  0.91 (3H, d, J = 6.6 Hz, 4-Me), 1.5-1.7 (5H, m, H-3, H-4, H-5), 2.02 (3H, s, MeCO), 2.42 (2H, m, H-2), 4,09 (2H, m, H-6), 9.76 (1H, s, H-1).

### Preparation of S-3-methylhexanol

S-6-Acetoxy-4-methylhexanal (5 g) was mixed with ethylene glycol (16 mL) and hydrazine hydrate (12 mL) and the solution stirred and heated at 110°C for 1 hour, cooled with an ice-bath and potassium hydroxide pellets (5 g) added. The solution was heated to reflux at 150-200°C and distillate collected with a stillhead temperature of 110-150°C. The distillate was partitioned between water and petroleum spirit (bp 60-80°C). The petroleum extract was washed with 1M HCl, washed 10 times with water, dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to give a colourless liquid (2.4 g) identified as S-3-methylhexanol. <sup>1</sup>H-NMR spectrum (solvent CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz,  $\delta$  (ppm))  $\delta$  0.89 (3H, d, J = 6.6 Hz 3-Me), 0.89 (3H, t, J = 7.1 Hz, 1.13 (1H, m, H-3), 1.25-1.45 (4H, m, H-4, H-5), 1.60 (1H, bs, OH), 1.60 (2H, M, H-2), 3.68 (2H, m, H-1); <sup>13</sup>C-NMR spectrum (solvent CDCl<sub>3</sub>, 75.4 MHz,  $\delta$  (ppm))  $\delta$  14.36 (C-6), 19.62 (3-Me), 20.07 (C-5), 29.27 (C-3), 39.47 (C-4), 40.00 (C-2), 61.28 (C-1).

## Preparation of S-3-methylhexanoic acid

S-3-Methylhexanol (10 g) was mixed with water (100 mL), potassium permanganate (29 g) and acetic acid (1 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 48 hours. Methanol (10 mL) was added and the mixture stirred until there was no purple colour in the solution due to excess potassium permanganate. The black solid was removed by filtration through No. 1 filter paper and the filtrate was extracted with petroleum spirit (bp 60-80°C). The aqueous phase was acidified with sulfuric acid (10 mL, 60%) and extracted twice with ethyl acetate. The ethyl acetate extract was dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to give a colourless liquid (9.67 g) identified as S-3-methylhexanoic acid.  $^1$ H-NMR spectrum (solvent CDCl<sub>3</sub>), 300 MHz,  $\delta$ (ppm))  $\delta$  0.89 (3H, t, J = 7.0 Hz, H-6), 0.96 (3H, d, J = 6.6 Hz, 3-Me), 1.15-1.40 (4H, m, H-4, H-5), 1.97 (1H, m, H-3),

10

15

20

25

30

35

2.15 (1H, dd, J = 14.9, 8.0 Hz, H-2), 2.35 (1H, dd, J = 14.9, 6.0 Hz, H-2'), 10.3 (1H, bs, COOH);  $^{13}$ C-NMR spectrum (solvent CDCl<sub>3</sub>, 75.4 MHz,  $\delta$  (ppm))  $\delta$  14.16 (C-6), 19.67 (3-Me), 20.03 (C-5), 29.93 (C-3), 38.93 (C-4), 41.66 (C-2), 180.0 (C-1).

#### Preparation of (-) ethyl 3S-methylhexanoate

S-3-Methylhexanoic acid (22.87 g) was dissolved in ethanol (180 mL), sulfuric acid (9.6 mL) added and the mixture stirred at room temperature for 36 hours. Petroleum spirit (bp 60 - 80°C) (400 mL) and water (600 mL) was mixed with the reaction mixture. The petroleum spirit soluble fraction was separated, washed with water (200 mL), dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to give a colourless liquid (24.9 g) identified as (-) ethyl 3S-methylhexanoate. <sup>1</sup>H-NMR spectrum (solvent CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz,  $\delta$  (ppm))  $\delta$  0.89 (3H, t, J = 7.0 Hz, H-6), 0.93 (3H, d, J = 6.6 Hz, 3-Me), 1.15-1.40 (4H, m, H-4, H-5), 1.26 (3H, t, J = 7.1 Hz, Et), 1.97 (1H, m, H-3), 2.10 (1H, dd, J = 14.4, 8.1 Hz, H-2), 2.35 (1H, dd, J = 14.4 5.9 Hz, H-2'), 4.13 (2H, q, J = 7.1 Hz, Et); <sup>13</sup>C-NMR spectrum (solvent CDCl<sub>3</sub>, 75.4 MHz,  $\delta$  (ppm)),  $\delta$  14.16 (Et), 14.27 (C-6), 19.66 (3-Me), 20.01 (C-5), 30.11 (C-3), 39.00 (C-4), 41.93 (C-2), 60.04 (Et), 173.34 (C-1).

### Preparation of ethyl 2-ethoxalyl-3S-methylhexanoate

Sodium hydride (7.2 g, 60% in oil) was mixed with anhydrous diethyl ether (150 mL) and absolute ethanol (10 mL) added under an atmosphere of nitrogen. After reaction of sodium hydride with ethanol was complete, as indicated by cessation of hydrogen bubble formation, (-) ethyl 3Smethylhexanoate (10.39 g) and diethyl oxalate (15 mL) was added. The mixture was stirred under nitrogen for 2 hours and then the apparatus was set up for vacuum distillation. At a pressure of approximately 30 mm of Hg, diethyl ether was removed by distillation at approximately 25°C. The pot temperature was raised from 25°C to 80°C at 20°C/hour. Acetic acid (25 mL) was added with stirring and after 10 minutes, ice-cold water (100 mL) was added and the mixture extracted 3 times with petroleum spirit (bp 60-80°C) (3 x 200 mL). The petroleum spirit soluble fraction was separated, dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to give a colourless liquid (10.24 g after subtracting the calculated oil content of 2.88 g) identified as a mixture of diastereoisomers of ethyl 2-ethoxalyl-3Smethylhexanoate.  $^{1}$ H-NMR spectrum (solvent CDCl<sub>3</sub>, 300MHz,  $\delta$  (ppm))

10

15

20

25

30

35

 $\delta$  0.86 (3H, t, J = 7.0 Hz, H-6), 0.90 (3H, t, J = 7.0 Hz, H-6), 0.96 (3H, d, J = 6.8 Hz, 3-Me), 1.01 (3H, d, J = 6.8 Hz, 3-Me), 1.15-1.45 (8H, m, H-4, H-5), 1.25 (6H, t, J = 7.2 Hz, Et), 1.37 (6H, t, J = 7.2 Hz, Et), 2.35 (2H, m, H-3), 3.95 (1H, d, J = 5.1 Hz, H-2), 3.97 (1H, d, J = 6.0 Hz, H-2), 4.19 (4H, q, J = 7.2 Hz, Et), 4.32 (4H, q, J = 7.2 Hz, Et).

## Preparation of diethyl 2-(2S-pentyl)malonate

Ethyl 2-ethoxalyl-3S-methylhexanoate (55 g) was placed in a vacuum distillation apparatus with a reduced pressure of approximately 25 mm of Hg and the pot temperature was increased to 160°C. With the pot temperature slow rising to 165°C a distillation fraction was collected and identified as (-) ethyl 3S-methylhexanoate. With the pot temperature rising from 165°C to 200°C the main distillation fraction was collected as a colourless liquid (39.7 g) identified as diethyl 2-(2S-pentyl)malonate. <sup>1</sup>H-NMR spectrum (solvent CDCl<sub>3</sub>), 300 MHz,  $\delta$  (ppm))  $\delta$  0.89 (3H, t, J = 6.8 Hz, H-5'), 0.98 (3H, d, J = 6.8 Hz, H-1'), 1.15-1.45 (4H, m, H-3', H-4'), 1.27 (6H, t, J = 7.1 Hz, Et), 2.25 (1H, m, H-2'), 3.22 (1H, d, J = 8.1 Hz, H-2, 4.19 (4H, q, J = 7.1 Hz, Et); <sup>13</sup>C-NMR spectrum (solvent CDCl<sub>3</sub>, 75.4 MHz,  $\delta$  (ppm))  $\delta$  14.11 (Et), 14.12 (Et), 14.13 (C-5'), 20.00 (C-1'), 20.04 (C-4'), 33.18 (C-2'), 36.60 (C-3'), 57.89 (C-2), 61.10 (Et), 61.15 (Et), 168.92 (CO), 169.08 (CO).

## Preparation of diethyl 2-ethyl-2-(2S-pentyl) malonate

Diethyl 2-(2S-pentyl)malonate (39.7 g) was added slowly to a stirred mixture of N,N-dimethylformamide (100 mL) and sodium hydride (60% in oil, 12 g) under an atmosphere of nitrogen at room temperature. Once hour later, iodoethane (30 mL) was added and after 5 minutes solid formed. The mixture was left standing under nitrogen for 18 hours then stirred while being cooled with an ice-bath. Acetic acid (50 mL) was stirred in then water (250 mL) added and the mixture extracted twice with light petroleum (bp 60-80°C) (2 x 300 mL). The light petroleum extract was washed with water, dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to give a colourless liquid (47 g) identified as ethyl 2-ethyl-2-(2S-pentyl)malonate. <sup>1</sup>H-NMR spectrum (solvent CDCl<sub>3</sub>), 300 MHz, δ (ppm)) δ 0.87 (3H, t, J = 6.8 Hz, H-5'), 0.90 (3H, t, J = 6.8 Hz, H-2"), 0.94 (3H, d, J = 6.9 Hz, H-1'), 1.20 (2H, m, H-4'), 1.27 (6H, t, J = 7.1 Hz, Et), 1.49 (2H, m, H-3'), 1.94 (2H, q, J = 6.8 Hz, H-1"), 2.06 (1H, m, H-2'), 4.19 (4H, q, J = 7.1 Hz, Et); <sup>13</sup>C-NMR spectrum (solvent CDCl<sub>3</sub>), 75.4 MHz, δ (ppm)) δ 9.3 (C-2"), 14.16 (2 x Et),

10

15

20

25

30

35

14.20 (C-5'), 15.01 (C-1'), 21.37 (C-4'), 26.89 (C-1"), 35.08 (C-2'), 36.60 (C-3'), 60.2 (2 x Et), 62.52 (C-2), 171.28 (CO), 171.47 (CO).

#### Preparation of S-thiopentone

To anhydrous ethanol (250 mL), kept at 0°C with an ice-bath and maintained under a nitrogen atmosphere, was added sodium hydride (60% in oil, 22 g). After reaction of sodium hydride with ethanol was complete, as indicated by cessation of hydrogen bubble formation, ethyl 2-ethyl-2-(2Spentyl)malonate (47.5 g ) and thiourea (27 g) was added and the mixture was heated to reflux under a nitrogen atmosphere for 40 hours. To the cooled reaction mixture was added light petroleum (bp 60-80°C) (200 mL) and water (300 mL). The aqueous phase was separated and washed twice with light petroleum. After the addition of concentrated HCl (75 mL), the aqueous phase (pH 2) was extracted with light petroleum/ethyl acetate (40:60) (500 mL). The light petroleum/ethyl acetate extract was dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to give a yellow powder (32.6 g). The solid was dissolved in dichloromethane, filtered through a bed of silica gel 60H (TLC grade, Merck Art.7736, bed 70 mm diameter x 30 mm) and recrystallised from a mixture of dichloromethane and light petroleum to give a pale yellow crystalline solid (23.7 g) identified as S-thiopentone. Melting point 152-152.5°C;  $[\alpha]_D^{20} = -12.0^\circ$  (2.2 g/100 mL, ethanol); <sup>1</sup>H-NMR spectrum (solvent CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz,  $\delta$  (ppm))  $\delta$  0.87 (3H, t, J = 7.4 Hz, H-2"), 0.88 (3H, t, J = 7.0 Hz, H-5'), 1.05 (3H, d, J = 6.9 Hz, H-1'), 1.18 (2H, m, H-4'), 1.45(2H, m, H-3'), 2.13 (2H, q, J = 7.4 Hz, H-1"), 2.15 (1H, m, H-2'), 9.60 (2H, bs, NH);  $^{13}$ C-NMR spectrum (solvent CDCl<sub>3</sub>, 75.4 MHz,  $\delta$  (ppm))  $\delta$  9.86 (C-2"), 13.96 (C-1'), 14.37 (C-5'), 20.74 (C-4'), 28.66 (C-1"), 33.92 (C-2'), 42.98 (C-3'), 61.28 (C-5), 170.32 (CO), 170.68 (CO), 176.22 (CS); Chemical ionisation mass spectrometry (CIMS, methane reagent gas) m/z [M + 41]<sup>+</sup>, 283(7), [M + 29]<sup>+</sup>,  $271(19), [M + 1]^+, 243 (100), 213 (5), 173 (9).$ 

All of the reactions carried out in the syntheses of the S-thiopentone enantiomer involved high yield preparation of intermediate liquid products which were readily isolated and purified by simple distillation. Relatively low volumes of solvents were required in the course of the syntheses and no purification by chromatography was necessary. The final product S-thiopentone was formed in high yield as a crystalline solid with no major by-products. The method is such that that the substance may be prepared on a

large to very large scale from the commercially available chiral starting material.

### Studies of thiopentone and its enantiomers:

5

10

15

20

25

30

35

1) Enantioselectivity of thiopentone distribution into CNS tissue: (From paper entitled: "Enantioselectivity of thiopentone distribution into central neural tissue of rats- an interaction with halothane")

Background: Thiopentone is a racemate consisting of R-thiopentone and S-thiopentone enantiomers in equimolar amounts; these are known from previous work to possess pharmacologic and pharmacokinetic differences. This study examined the enantioselectivity of thiopentone clearance and distribution into central neural tissue of rats.

Methods: Two groups of rats, initially conscious and restrained, and initially anesthetized with halothane were studied. Sequential steady state targets of 5, 10 and 20  $\mu$ g/ml rac-thiopentone were attained with a computer controlled infusion pump technique. Sequential arterial plasma and steady state samples of brain and spinal cord were assayed enantiospecifically for thiopentone.

Animals: Young adult male Wistar rats (330 to 415g) were housed in groups of four, maintained on a constant 12/12 hour light dark cycle at 23°C, and allowed free access to food and water. After surgery, the animals were housed individually. Experimental procedures were performed within 4 to 8 days of surgery, when body weight had returned to within 5% of baseline values.

Preparative Surgery: Chronic indwelling cannulae were implanted into the jugular vein and carotid artery to allow simultaneous i.v. drug infusion and arterial blood sampling. Rats were anesthetized with pentobarbitone and ketamine: an anesthetic induction dose of pentobarbitone (30 mg/kg in 1 ml 0.9% saline), was given i.p. 5 minutes prior to ketamine (45 mg/kg, i.p. in 1 ml 0.9% saline). Body temperature was maintained by a heating pad and monitored with a rectal probe. A 1 cm thoracic incision was made just lateral to the midline, and the jugular vein and carotid artery were exposed. Silastic laboratory tubing, respectively 0.025" ID x 0.047" OD and 0.020" ID x 0.037" OD, was then inserted 2.5 cm into the jugular vein and 2.0 cm into the common carotid artery. Both cannulae were tunnelled under the

10

15

20

25

30

35

skin and exteriorized above the neck, anterior to the shoulder blades. In order to maintain patency each cannula was filled with a solution of 6 g polyvinylpyrrolidone (molecular weight 40,000) in 5 ml 1000 i.u./ml sodium heparin. Post-operatively, rats were administered 0.9% saline (10 mL, s.c.) for hydration, amoxycillin trihydrate (85 mg/kg, i.m.) for antimicrobial cover, and buprenorphine (0.15 mg/kg, s.c.) for post-operative analgesia. A subsequent dose of amoxycillin (85 mg/kg, i.m.) was administered the following morning. Progressive bodyweights and fluid intake were recorded.

Restrained conscious rats: For one week prior to the experimental procedure the animals were acclimatised to being immobilised for progressively longer periods in acrylic rat restrainers. On the day of the procedure sampling and infusion lines were attached, the rat was placed in the restrainer, and the thiopentone infusion procedure was subsequently commenced.

Halothane anesthetized rats: Rats were placed in an induction chamber and anesthesia was induced with 5% halothane in oxygen at a flow rate of 1 l/min. Once induced, the head of the rat was rapidly placed in an anesthetic mask consisting of a 3 cm length of a 50 ml plastic syringe with an inlet for the gaseous anesthetic mixture and an outlet for the scavenger line. One end was sealed with masking tape, while a piece of latex rubber tubing was secured to the other end to form an airtight seal around the head of the rat.

A flow rate of 0.5 l/min containing 2.5% halothane was used while the rat was secured in the mask; the concentration of halothane was subsequently reduced to 1%. Infusion and sampling lines were then attached, the thiopentone infusion commenced at a target level of 5  $\mu$ g/mL, with the rat maintained on 1% halothane. The oxygen flow was maintained at 0.5 l/min; halothane was reduced to 0.5% when the infusion was increased to a target level of 10  $\mu$ g/mL, then ceased when increased to 20  $\mu$ g/ml.

Drug infusion procedure and blood sampling regimens: Studies were performed between 10.00 and 14.00 hours. Body temperature throughout the procedure was monitored with a rectal probe and maintained as close as possible to 37-38°C by a heating pad. At the commencement of each study, the previously implanted chronic indwelling venous and arterial cannulae were attached to 25 cm infusion and sampling lines made from relevant silastic laboratory tubing. Each animal was infused into the jugular vein

10

15

20

25

30

35

cannula with (racemic) thiopentone (sodium salt, 10 mg/ml in 0.9% saline containing 2 i.u./ml heparin). The infusions were performed with a Harvard Apparatus model 22 pump, controlled by Stanpump software on an IBM PS/2-50 computer, to maintain constant target plasma concentrations of thiopentone of 5, 10, and 20  $\mu$ g/ml sequentially. Target concentrations of 5 and 10 µg/ml were each maintained for 1 hour, while that of 20 µg/ml was maintained for 2 hours. The total dose delivered by the conclusion of the infusion was 84 mg/kg. The target drug concentration was reached rapidly using a "BET algorithm" and consists of the simultaneous sum of three components: a bolus to load the initial dilution volume to the required target concentration, a constant rate infusion to match the target concentration to clearance and an exponentially decreasing infusion matched to tissue saturation as described by Schwilden et al. The algorithm was implemented using previously described body weight normalised pharmacokinetic data for thiopentone in the intended population. The mamillary model parameters for thiopentone in the rat were:  $V_c = 0.122 \text{ L.Kg}^{-1}$ ,  $k_{10} = 0.1425 \text{ min}^{-1}$ ,  $k_{12} =$  $2.084 \text{ min}^{-1}$ ,  $k_{13} = 0.310 \text{ min}^{-1}$ ,  $k_{21} = 0.620 \text{ min}^{-1}$ ,  $k_{31} = 0.048 \text{ min}^{-1}$  as reported by Gustafsson et al.

Arterial blood samples, each 0.1 mL, were taken at 0 (pre-drug), then at 2, 5, 10, 20, 40, 60, 62, 65, 70, 80, 100, 120, 122, 125, 130, 140, 160, 180, 210, and 240 minutes after commencing the drug infusion. Each sample was replaced with 3 volumes 0.9% saline given as an initial flush of 0.2 ml 0.9% saline followed by 0.1 ml 10 i.u./ml heparin in 0.9% saline. At the conclusion of the infusion, rats were sacrificed by cervical dislocation; the brain and spinal cord were rapidly removed. Tissue samples of frontal cortex, striatum, hippocampus, brachial intumescence, and sacral intumescence were taken and these, along with 50 µl plasma aliquots, were stored frozen at -20°C, for not longer than 4 weeks, until analysis of thiopentone enantiomer concentrations. Significant thiopentone decomposition does not occur under these conditions.

Plasma binding analysis: Plasma binding of the thiopentone enantiomers was determined by equilibrium dialysis against phosphate buffer (0.067M, pH 7.4) of rat plasma adjusted to pH 7.4 and spiked with racthiopentone to concentrations of 20, 40 and 100  $\mu$ g/ml. Dialysis was performed at 37°C with gentle shaking for 8 hours in Plexiglas cells (2.5 cm

10

15

20

25

30

35

diameter, 2.5 ml volume) separated by cellulose dialysis membrane that had been previously prepared by heating to boiling twice in deionized water.

Thiopentone enantiomer assays: Liquid chromatographic separation of the enantiomers was performed on a chiral stationary phase (AGP 100 mm x 4 mm column, ChromTech, Sweden) with a Waters 600 MS system employing spectrophotometric detection with a Waters 991 Photodiode Array Detector. Concentrations of R- and S-thiopentone were determined by the following modifications of our previously reported procedure (Huang JL, Mather LE, Duke CC: High Performance liquid chromatographic determination of thiopentone enantiomers in sheep plasma. J Chromatogr 1995; 673:245-250). The non-therapeutic 5-ethyl-5-hexylbarbituric acid was used as an internal standard in place of the previously described phenylbutazone and the extraction was scaled to small samples. To a  $50\,\mu l$ plasma aliquot in a 1.5 ml Eppendorf tube was added internal standard (50  $\mu L$ , 50  $\mu g/mL$ ) and phosphoric acid (10  $\mu L$ , 2 M). The sample was briefly mixed, ethyl acetate in hexane (1.1 mL, 5% v/v) was added, and the sample was vortex mixed (1 min). After centrifugation to separate the layers, the sample was frozen on dry ice (15 min), and the organic layer was decanted and evaporated to dryness in a rotary vacuum bench evaporator at 40°C. The residue was reconstituted in sodium phosphate (200  $\mu$ L, 10 mM) containing isopropanol (30% v/v); 10  $\mu l$  was injected onto the column. The mobile phase consisted of phosphate buffer (100 mM, pH: 6.3) in isopropanol (4.5%v/v). Detection was performed at 287 nm. Tissue samples were initially homogenised into 1 ml 100 mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>. (to give 50-100 mg/mL) prior to the addition of the internal standard (50  $\mu L,\,50~\mu g/mL)$  and an initial extraction with hexane (1.0 mL) which was discarded. The sample was subsequently acidified by the addition of  $H_3PO_4$  (50  $\mu L$ , 2 M) and as described above.

Statistical analysis: Plasma and tissue drug concentrations, areas under the plasma drug curves (AUCs, linear trapezoid calculation) and fractional plasma binding were compared between enantiomers using Student's t-test for paired data. Enantiomeric bias was deemed if the ratio of the relevant parameter for S-thiopentone to that of R-thiopentone was significantly different from unity by Student's one-sample t-test. Multiple comparisons across drug concentrations in different regions were performed by two-factor analysis of variance controlling for factors of site and animal group. Comparisons between mean multiple values was made with post-hoc

35

Scheffe F-tests. This approach is particularly robust when enantiomers were concurrently measured in samples subject to the same physiological conditions. Comparison of relevant parameters between the halothane anesthetized and restrained groups was performed using Student's t-test. The tests were performed using Statistix® version 4 (Analytical Software, 5 Tallahassee, FL. USA) on a personal computer. Results: Clear demonstration of enantioselectivity was found in both groups. Concurrent total and unbound plasma concentrations of S-thiopentone were always approximately 10-20% higher than those of R-thiopentone, corresponding to a higher clearance of R-thiopentone. Similarly, 10 concentrations of S-thiopentone in frontal cortex, striatum, and hippocampus and brachial and lumbar spinal cord were always approximately 20% higher than those of R-thiopentone. The distribution coefficients for brachial and lumbar spinal cord were 2-fold greater than those for brain. However, the relative tissue: plasma distribution coefficients were approximately 7-10% 15 greater for R-thiopentone than S-thiopentone in both tissue types. Comparison of the two groups indicated that plasma concentrations were lower and tissue: plasma distribution coefficients of both enantiomers were approximately 20% lower in the halothane-anesthetized group with a slightly 20 greater effect on R-thiopentone distribution than on S-thiopentone. Conclusions: The present inventors concluded that the total body clearance of R-thiopentone was significantly greater than that of S-thiopentone, that halothane enantioselectively reduced the relative uptake of R-thiopentone into brain tissue, that tissue composition is important, in determining CNS tissue concentrations of thiopentone during prolonged infusions, and that 25 halothane by way of cardiovascular effects, along with a "solvent" effect, may "trap" thiopentone in the tissues.

2) Effects of thiopentone and its enantiomers on the heart: (Paper entitled: "Pilot study of the effects of thiopentone and its enantiomers on myocardial contractility")

Background: Thiopentone is known to cause depression of the force of contractility of the heart (negative inotropy). The effects are due to both local effects on the heart as well as local effects on the central nervous system control of the heart and other reflex mechanisms affecting heart performance. At the time of this study, it was not known whether the effects

10

15

20

25

30

35

of the thiopentone enantiomers and the racemate were equal as enantiomeric differences at the various sites of action could all contribute to the observed effect.

Methods: The effects of RS-thiopentone, R-thiopentone and S-thiopentone on myocardial contractility were determined in an adult female sheep that had previously been prepared with a left ventricular pressure transducer catheter and a catheter for drug injection with its tip in the left main coronary artery. The left ventricular pressure was measured and the maximum value of the first differential of the left ventricular pressure ( $dP/dt_{max}$ ) was calculated numerically and was used as an index of myocardial contractility. In this way, the local effects of the drugs on the myocardium could be observed without complications due to effects on the brain or other control mechanisms. Doses of (0, 7.5, 15, 30, 45, 60 and 75 milligrams) were scaled from fractions of those that might be injected intravenously doses by the coronary fraction of cardiac output (approximately 8%). The time course and the time integral (AUC) of the effect on  $dP/dt_{max}$  were both determined. Results: It was found that the values of dP/dt<sub>max</sub> decreased as doses were increased from 0 to 75 milligrams and to 0 again. In every case the effects of R-thiopentone were no greater than either RS-thiopentone or S-thiopentone at the same dose (See Figure 7) and were normally less.

3) Equilibration of thiopentone enantiomers across the blood-brain barrier (Paper entitled: Microdialysis study of the equilibrium of thiopentone enantiomers across the blood-brain barrier)

Background: Previous work has found that S-thiopentone is more potent than R-thiopentone. To ascertain whether an enantiomeric difference in the rate of equilibrium across the blood/brain barrier could contribute to this difference, the plasma and brain apparent extra-cellular fluid (aECF) thiopentone concentrations of rats having infusion of RS-thiopentone were measured.

#### Methods:

Overview: Two groups of animals were studied. In this first group the emphasis was placed upon determining enantioselectivity in the rate of attaining equilibrium across the blood-brain barrier by comparing serial concentrations of thiopentone enantiomers in plasma and brain microdialysate. In the second group the emphasis was placed upon

WO 00/24358 PCT/AU99/00919

23

measuring total and unbound plasma thiopentone enantiomer concentrations as well as muscle and fat concentrations as these are generally believed to be important sites of redistribution of thiopentone related to its duration of action. The studies were approved by the institutional Animal Care and Ethics Committee.

5

10

15

20

25

30

35

Two groups of rats underwent computer-controlled IV infusion with RS-thiopentone to a total enantiomer plasma concentration of 40 mg/L for 20 min (total dose 54.5 mg/kg). One group had serial sampling for 60 minutes of arterial blood and brain aECF from microdialysis probes placed in either striatum or hippocampus. The other group were sacrificed at 20, 40 and 60 minutes to determine the thiopentone enantiomer concentrations in plasma, plasma dialysate, CNS tissues, muscle and fat. Thiopentone enantiomer concentrations were determined by CSP - HPLC.

Animals and techniques: Young adult male Wistar rats (350-400 g) were housed in groups of four, maintained on a constant 12/12 hour light dark cycle at 23°C, and allowed free access to food and water. After surgery the animals were housed individually. Experimental procedures were performed within 3 to 5 days of surgery, when body weight had returned to within 5% of baseline values.

Chronic indwelling cannulae were implanted into the jugular vein and carotid artery to allow simultaneous venous infusion and arterial sampling. For this surgery, the animals were anaesthetized with pentobarbitone (30 mg/kg, ip, in 1 mL 0.9% saline) given 5 minutes prior to ketamine (45 mg/kg. ip, in 1 mL 0.9% saline) and body temperature was maintained with a heating pad monitored with a rectal probe. The jugular vein and carotid artery were exposed through a 1 cm incision just lateral to the midline. Silastic laboratory tubing (respectively, 0.025 in ID x 0.047 in OD, and 0.020 in ID x 0.037 in OD, Dow Corning) was inserted then fixed 2.5 cm into the vein and 2.0 cm into the artery. The cannulae were tunnelled under the skin. externalized above the neck anterior to the scapulae and filled with a solution of 6 g polyvinylpyrrolidone (MW 40,000, Sigma Chemical Co) dissolved in sodium heparin (5 mL 1000 U/mL) to maintain patency. At the completion of surgery the animals were administered amoxycil in (85 mg/kg. im), buprenorphine (0.15 mg/kg, sc) and given 0.9% saline (10 mL, sc) as fluid replacement. A subsequent dose of amoxycillin (85 mg/kg, im) was

WO 00/24358 PCT/AU99/00919

administered the following morning. Post-operative body weights and fluid intake were monitored.

Microdialysis study: Microdialysis probes (CMA12 with a 3 mm dialysis membrane) were perfused with Ringer's solution (140 mM NaCl, 4 mM KCl, & 2.5 mM CaCl<sub>2</sub>) delivered from a microsyringe (2.5 mL CMA) by a microinjection pump (CMA/100). The microdialysis probe was connected to the microsyringe and to the fraction collector used to collect the microdialysate samples by FEP tubing. The fraction collector (CMA/170) was controlled by a personal computer. Prior to each study the performance of the probe was assessed by examining volume delivery and recovery in vitro from a solution of sodium thiopentone (100 μg/mL in Ringer's solution) at a flow rate of 10 μl/min. Probes performing satisfactorily were reused. After the estimation of recovery, the probe was allowed a minimum of 2 h washout time before the commencement of a study.

Animal preparation: Animals, at the commencement of each microdialysis study, were placed in an induction chamber and anesthesia was induced with 5% halothane in oxygen delivered at 1 l/min. Once induced, the flow rate was reduced to 0.5 l/min and the rat was mounted in a stereotaxic frame (Kopf model 900). An anesthetic mask, consisting of a 3 cm length of a 50 mL syringe with an inlet for the gaseous anesthetic mixture and an outlet for the scavenger line, was fitted around the rat's head and the nose bar of the stereotaxic frame: latex rubber tubing at each end of the mask ensured an air-tight seal. The halothane concentration was reduced to 2.5% while the mask was fitted, and to 2.0% until implantation of the microdialysis probe was completed. Body temperature was maintained with a heating pad monitored with a rectal probe. A 30 cm infusion line and a 25 cm sampling line were attached to the chronic indwelling venous and arterial lines, respectively.

A midline incision was made to expose the skull, and co-ordinates for the corpus striatum (A/P: +0.4 mm, L: 3.0 mm, D/V: -6.6 mm) and hippocampus (A/P:-5.2 mm, L: 5.0 mm, D/V: -6.0 mm) were measured from bregma. A circular region of the skull was removed with a dental drill to the expose the brain surface, and the dura was gently removed using the tip of 23G needle. The dorsal/ventral coordinate was taken from the surface of the brain, the probe was gradually lowered into position, and the halothane was reduced to 1.0%. The probe was allowed to settle for 30 minutes, during

10

15

20

25

30

35

which time the blood brain barrier was considered to have restabilized. The halothane was subsequently turned off until the rat showed signs of arousal prior to the commencement of the thiopentone infusion. Oxygen flow was maintained at 0.5 1/min for the duration of the study procedure.

Drug infusion and sampling regimens: RS-thiopentone sodium (10 mg/mL, Pentothal, Abbott Australasia Pty. Ltd, in deionized water containing 2 U/mL heparin) was infused into the indwelling jugular vein cannula. The infusion (by Harvard Apparatus 22 Pump controlled by Stanpump software, run on a personal computer) was delivered to provide a constant target thiopentone plasma concentration in of 40  $\mu$ g/mL for 20 minutes (total dose 54.5 mg/kg). Sampling was performed during and for 40 minutes after the infusion. Microdialysate sampling was commenced immediately after the infusion began at a perfusion rate of 5 µl/min. Blood samples (0.1 mL) were collected into tubes (1.5 mL Eppendorf, containing 5 µL 1000 U/mL sodium heparin) at 0, 1, 2, 5, 10, 20, 21, 22, 25, 30, 40, and 60 minutes: each sample was replaced with 3 volumes of 0.9% saline. Plasma was separated by centrifugation (7000 rpm, 2 minutes), and aliquots (50 µL) were stored frozen (-20°C, for not longer than 4 weeks) until analysis. Microdialysate samples were collected over 5 minute intervals for 60 minutes into sample vials (250  $\mu L$ , polypropylene) containing internal standard (50  $\mu L$ , 2  $\mu g/mL$  in Ringer's solution) and assayed for thiopentone enantiomers immediately after completion of the study.

Microdialysis probe calibration: The microdialysate concentration of thiopentone was corrected for recovery using a technique where the loss of drug across the probe was used as an estimate of recover. However, although the recovery of an ideal solute across a probe membrane into the perfusate is equivalent to the loss of the solute across the probe membrane from the perfusate, directional dependence of diffusion may occur with real solutes due to an interaction with the membrane. In this instance recovery will no longer be equivalent to loss. The ratio of recovery to loss in vitro for a solution of RS-thiopentone sodium (100  $\mu$ g/mL in Ringer's solution) at a flow rate of 5  $\mu$ l/min was found to be 0.64. The loss of thiopentone across the probe was estimated at the conclusion of microdialysis sampling. A 100  $\mu$ g/mL solution of RS-thiopentone sodium was infused through the probe at a flow rate of 5  $\mu$ l/min. The probe was allowed to equilibrate with the surrounding tissue for 20 minutes prior to collection of a microdialysate

10

15

20

25

30

35

sample over a 10 minute interval. Microdialysate concentrations were corrected for recovery by equation (i) and referred to as apparent extracellular fluid (aECF) concentrations.

aECF concentration = microdialysate concentration / loss\*0.64 (i)

The lag time for the microdialysis system was determined separately. A microdialysis probe was perfused from a reservoir of Ringer's solution at a flow rate of 5  $\mu$ l/min. After 30 seconds the probe was placed in a solution of RS-thiopentone sodium (500  $\mu$ g/mL in Ringer's solution) for 3 minutes then returned to the reservoir of Ringer's solution. Microdialysate fractions were collected into sampling vials (250  $\mu$ L, polypropylene, containing 50  $\mu$ L. Ringer's solution) over 30 second intervals for 10 minutes. At the conclusion of each study the brain was removed and placed in a formalin solution (10% in 0.9% saline) for a period of 2-3 days. The brain was subsequently sliced with a scalpel blade, through the coronal plain, to expose the cannula tract then examined with a hand lens. Comparison with photographic plates in the atlas of Paxinos and Watson (1986) was used to determine whether the cannula was correctly placed in the striatum or hippocampus.

Tissue uptake and plasma binding studies: The jugular vein of rats was cannulated as described above; after a recovery period of 2-3 days an infusion of RS-thiopentone sodium was performed as before to maintain a constant plasma concentration of 40 µg/mL for 20 minutes. In successive groups of (anaesthetized) animals, 20, 30, and 60 minutes after the commencement of the infusion blood was withdrawn from the heart by cardiac puncture (10 mL syringe, 21G needle filled with 1000 U/mL sodium heparin). The plasma was separated by centrifugation (3000 rpm, Beckman bench centrifuge). CNS tissue samples were collected from the cortex, striatum, hippocampus, cerebellum, brachial and sacral spinal intumescences; adipose tissue and skeletal muscle were respectively sampled from the epididymal fat pad and gluteus muscle. Plasma and tissue samples were stored frozen at -70°C until the time of analysis. The concentrations of unbound thiopentone enantiomers were determined in duplicate by equilibrium dialysis of the harvested plasma (adjusted to pH 7.4 with 0.5 M NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> immediately prior to dialysis) against phosphate buffer

(0.067 M, pH:74) in cells (2.5 mL, Plexiglas, 2.5 cm diameter, 0.5 cm depth)

WO 00/24358 PCT/AU99/00919

27

separated by cellulose membranes (prepared by heating to boiling in deionized water x3). The cells were incubated at 37°C for 8 hours with gentle shaking.

5

10

15

20

25

30

35

Thiopentone enantiomer assays: The concentrations of R-thiopentone and S-thiopentone in the samples were determined by a liquid chromatographic procedure. The non-therapeutic 5-ethyl-5-hexylbarbituric acid was used as an internal standard. Plasma aliquots (50 µL, in 1.5 mL Eppendorf tubes) were extracted with ethyl acetate in hexane (1.1 mL, 5% v/v) after the addition of internal standard (50  $\mu$ L, 50  $\mu$ g/mL) and H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (10 μL, 2 M). The samples were shaken vigorously (1 minute), centrifuged (7000 rpm, 2 minutes in an Eppendorf Microfuge) and frozen on dry ice (15 minutes) before the organic layer was decanted and evaporated to dryness in a rotary vacuum bench evaporator (40°C). The residue was reconstituted in Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (200 μL, 10 mM containing 30% v/v isopropanol; an aliquot (10 μL) was injected onto the column. Tissue samples were homogenized (50-100 mg/mL) into Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (0.2 M). An aliquot (200 µL) was taken, internal standard (100 µL, 50 µg/mL) was added, and the sample extracted with hexane (1.0 mL) by shaking vigorously (1 minute). After centrifugation (2 min, 7000 rpm) the organic layer was decanted and discarded, the sample was resuspended by sonication and vortexing, acidified by the addition of  $H_3PO4$  (20  $\mu$ L, 2 M), and extracted with ethyl acetate in hexane (5% v/v) as before. Microdialysate samples were injected (60 µL) without prior extraction. The mobile phase consisted of phosphate buffer (100 mM, pH: 6.3) in isopropanol (4.5% v/v).

Data analysis: The area under the respective curves (AUCs) for RS-thiopentone concentrations in plasma and aECF were compared between the two sites of microdialysis by Student's t-test. Within each group, pairwise comparisons of AUCs of R- and S-thiopentone concentrations were performed by Student's t-test for paired data; enantiomeric bias was tested for by comparing the ratio of the AUCs for S- to R-thiopentone to unity with Student's one sample t-test. In tissue uptake studies the CNS tissue concentrations of thiopentone enantiomers, as well as the S- to R-enantiomeric ratios for both and the tissue:plasma distribution coefficients, were compared across region and time by two factor analysis of variance. Peripheral tissue samples were compared by one factor analysis of variance. Pairwise comparisons were performed by the method of Least Significant

10

15

20

25

30

Differences (LSD). Distribution coefficients for peripheral tissues and plasma binding (30 and 60 minute intervals) were compared by Student's t-test. Pairwise comparisons of data for thiopentone enantiomers in tissue uptake and plasma binding studies were performed with Student's t-test for paired data. Again, enantiomeric bias was tested for by comparing the ratios of data for S- to R-thiopentone to unity with Student's one sample t-test. Results: In the animals undergoing microdialysis, target plasma thiopentone concentrations were maintained during the infusion, then decayed biphasically. aECF concentrations increased slowly to maxima at 25 to 30 min from approximately 3% of the corresponding plasma concentration at 1 min, to 9% at the cessation of infusion to 12% at 60 min. The concurrent plasma unbound fraction of R-thiopentone was slightly but significantly greater than that of S-thiopentone. Enantioselectivity in the rate of plasmaaECF equilibration was not found. In the animals undergoing tissue distribution analysis, CNS tissues were highest at 20min, muscle concentrations at 30 min and fat concentrations at 60 min. Distribution coefficients into all tissues sampled favour R-thiopentone with a calculated from total or unbound plasma concentrations.

Conclusions: The inventors surprisingly found that the rate of equilibration of thiopentone between plasma and brain extra cellular fluid was remarkably slow. There was no evidence to support differences in potency between the thiopentone enantiomers being due to differences in their rates of equilibration across the blood-brain barrier.

4) Effects of thiopentone and its enantiomers on CNS tissue: (Paper entitled: "Electroencephalographic effects of thiopentone and its enantiomers in the rat")

Background: Previous electrophysiological studies with some chiral barbituates have shown that one enantiomer can be excitant while the other is depressant. Other behavioural studies with some chiral barbituates have shown there to be quantitative differences in potency between enantiomers. Thiopentone is known to have both differences in potency between enantiomers as well as biphasic effects on the electroencephalogram. At the time of this study, it was unknown whether this was due to differential electrophysiological effects between its enantiomers.

Methods: A study was performed in rats with RS-thiopentone, R-thiopentone and S-thiopentone to determine the nature and time course of the

WO 00/24358 PCT/AU99/00919

29

electroencephalographic effects. Two paradigms of computer-controlled infusions of the drugs were performed in groups of animals previously prepared with EEG electrodes and/or blood sampling cannulae. The first used sequentially increasing stepwise increments for 10 minutes each followed by washout. The second used a brief (4 minute) infusion followed by washout. Plasma thiopentone enantiomer concentrations were determined by CSP-HPLC.

5

10

15

20

25

30

35

Animals and their preparation: Young adult male Wistar rats (350-400 g) were housed in groups of four, maintained on a constant 12/12 hour light dark cycle at 23 °C, and allowed free access to food and water. After surgery rats were housed individually, and post-operative body weights and fluid intake were monitored.

EEG recordings: EEG recordings were taken from a single pair of electrodes positioned contralaterally across the frontal and occipital lobes. The signal was collected with a Biopac EEG100 amplifier module (gain 5000, 1-30 Hz band pass filter) connected to a MP100 analogue to digital converter, and acquired by a Pentium 120 computer using Acqknowledge III software (Biopac Systems, Inc). Recording electrodes were made from 0-08 x 3/32 stainless steel screws soldered to 1.5 cm lengths of IDC computer cable and connected to the EEG100 amplifier module by a recording cable (2 m length, 7 core shielded electrical cable). The EEG electrodes were previously implanted under halothane in oxygen anaesthesia induced with the animals mounted in a stereotaxic frame (Kopf model 900). A midline incision was made to expose the skull, and 4 holes were made with a 2 mm dental drill, approximately 2-3 mm on each side of bregma and lambda. A fifth screw was inserted to act as an anchor, 34 mm lateral to the midline, midway between bregma and lambda. Heat shrink tubing, approximately 4-5 mm in height, was placed around the perimeter of the screws and filled with acrylic dental cement. The electrode ends were subsequently soldered to an 8-pin IC socket (Newark Electronics), the exposed electrical wire and IC socket were then embedded in acrylic dental cement. The wound was closed by sutures placed on either side of the electrode block. During surgery, body temperature was maintained with a heating pad and monitored with a rectal probe. Rats received amoxycillin (85 mg/kg, im) and buprenorphine (0.2 mg/kg, sc) postoperatively, and a subsequent dose of amoxycillin (85 mg/kg, im) was

10

15

20

25

30

35

administered the following morning. Body weight was allowed to return to baseline before vascular cannulation was performed.

Vascular cannulation: Chronic indwelling cannulae were implanted into the jugular vein and carotid artery to allow simultaneous venous infusion and arterial sampling. For this surgery, the animals were anesthetized by pentobarbitone (30 mg/kg, ip in 1 mL 0.9% saline) followed 5 minutes later by ketamine (45 mg/kg, ip in 1 mL 0.9% saline). Body temperature was maintained with a heating pad and monitored with a rectal probe. A 1 cm thoracic incision was made just lateral to the midline, and the jugular vein and carotid artery were exposed. The jugular vein was cannulated with Silastic laboratory tubing (Dow Corning, 0.025 in ID x 0.047 in OD) inserted 2.5 cm; the carotid artery was cannulated with Silastic laboratory tubing (Dow Corning, 0.020 in ID x 0.037 in OD) inserted 2.0 cm. The cannulae were tunnelled under the skin and exteriorized above the neck anterior to the scapulae. Each line was filled with a solution of 6 g polyvinylpyrrolidone (MW 40,000; Sigma Chemical Co) in sodium heparin (5 mL, 1000 U/mL) to maintain line patency. At the completion of surgery rats were administered amoxycillin (85 mg/kg, im), buprenorphine (0.15 mg/kg, se), and given 0.9% saline (10 mL, sc) for fluid replacement. A subsequent dose of amoxycillin (85 mg/kg, im) was administered the following morning. Experimental procedures were performed 2 days later.

Drugs: RS-thiopentone sodium (Pentothal, Abbott Australasia Pty Ltd) was dissolved in deionized water to a final concentration of 10.0 mg/mL (= 9.2 mg/mL as thiopentone); R- and S- thiopentone were each dissolved in a minimum volume of 0.1M NaOH, then diluted to a final concentration of 10.0 mg/mL containing 0.06%  $Na_2CO_3$  (w/v). All solutions contained 2 U/mL heparin.

Experimental: On the day of the study rats were placed in the recording chamber and allowed to acclimatize for 1 hour. After a 75 cm infusion line and a 45 cm sampling line were attached to the chronic indwelling venous and arterial lines, and the recording cable was attached, rats were allowed a further 30 minutes to settle before commencing the study. An infusion of RS-thiopentone, R-thiopentone, or S-thiopentone was delivered by a Harvard Apparatus 22 Pump controlled by Stanpump software run on a personal computer. A rectal probe to monitor body temperature was

10

15

20

25

30

35

inserted as soon as possible, and body temperature was maintained with a heating lamp.

Study 1: After a baseline recording for 20 minutes, sequential stepwise target-controlled infusions were used to produce target plasma concentrations of 10, 20, and 40 mg/L for 10 minutes then 60 mg/L for 5 minutes (total dose: 72 mg/kg) for RS-thiopentone and R-thiopentone; due to the greater potency, animals treated with S-thiopentone were maintained at 40 mg/L for 15 minutes instead of being increased to 60 mg/L (total dose: 57 mg/kg).

Study 2: After a baseline recording for 20 minutes, a step target plasma concentration of 60 mg/L was maintained over a 4 minute interval (total dose: 42 mg/kg). Arterial blood (0.1 mL) was sampled at the conclusion of the infusion, then 1, 2, 5, 10, 20, 40, 60, 90, 120, 150, 180, and 210 minutes later. Each sample was replaced with 3 volumes 0.9% saline (initial flush 0.2 mL 0.9% saline, followed by 0.1 mL 10 U/mL heparin in 0.9% saline, to ensure the dead volume of the sampling line was filled with heparinized saline between sampling intervals).

EEG signal analysis: The product of the rectified signal amplitude (μV) and the rate of signal crossing through 0 μV (Hz) derived from the filtered EEG signal was used as a surrogate measure of CNS activity. This is effectively a null variable derived from the inverse relationship existing between the dominant frequency and amplitude within a given EEG sample. A data acquisition integral function was used to determine the area under the curve (AUC) of the product of amplitude and frequency for 10 second epochs over the duration of the recording; from this value the μV\*Hz per second for each epoch was determined. Individual maximum and minimum values of μV\*Hz per second as well as the times at which these values occurred were determined. Maximum and minimum values were expressed as a percentage of the mean value of μV\*Hz per second for the 20 minute baseline period before drug infusion.

Thiopentone enantiomer assays: The plasma concentrations of R- and S-thiopentone were determined by HPLC-CSP. A chiral-AGP column (Chrom Tech, Sweden) was used with a Waters 600 MS system and spectrophotometric detection at 287 nm with a Waters 991 Photodiode Array Detector. The non-therapeutic 5-ethyl-5-hexylbarbituric acid was used as an internal standard. Plasma aliquots (50  $\mu$ L) in Eppendorf tubes (1.5 mL) were

10

15

20

25

extracted with ethyl acetate in hexane (1.1 mL, 5% v/v) after the addition of internal standard (50  $\mu$ L, 50 mg/L) and H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (10  $\mu$ L, 2 M). The samples were shaken vigorously (1 minute), centrifuged (7000 rpm, 2 minutes) in an Eppendorf Microfuge, and frozen on dry ice (15 minutes) before the organic layer was decanted and evaporated to dryness in a rotary vacuum bench evaporator at 40°C. The residue was reconstituted in Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (200  $\mu$ L, 10 mM) containing isopropanol (30% v/v);10  $\mu$ L was injected onto the column.

Data analysis: The areas under the relevant plasma drug concentration-time curves (AUCs) for each of thiopentone enantiomers were determined by the linear trapezoid method. Student's t-test for paired data was used for comparisons between the AUCs for R- and S-thiopentone in animals infused with RS-thiopentone. Enantiomeric bias was tested for by comparing the ratio of the AUCs to unity with Student's one sample t-test. Student's t-test was used for between group comparisons of the AUCs for R- and S-thiopentone in rats infused with the separate enantiomers of thiopentone.

Results: Each of the drugs tested caused biphasic changes to the EEG: an initial activation was followed by deactivation. However, clear evidence for quantitative enantioselectivity was found in that the maximum value of depression was substantially less for R-thiopentone than for either S-thiopentone or RS-thiopentone; moreover, S-thiopentone caused a greater incidence of fatality than did R-thiopentone or RS-thiopentone for the same doses. Plasma concentrations of R-thiopentone were approximately 10% less than those for S-thiopentone for the same doses.

Conclusions: Although both enantiomers exhibited qualitatively similar effects on the EEG, the quantitative effects of R-thiopentone were less and recovery from maximal effects was faster than with either S-thiopentone or RS-thiopentone.

5) Effects of thiopentone and its enantiomers on CNS tissue and the
brain: (Paper entitled: "Electro-encephalographic effects of thiopentone
enantiomers in the rat:-Correlation with drug tissue distribution")
Background: Previous qualitative electrophysical studies with several chiral
barbiturate enantiomers have shown that one enantiomer can be excitant
while the other is depressant. Other studies have shown there to be
quantitative differences in potency between barbiturate enantiomers

10

15

20

25

30

35

including thiopentone for the same pharmacological end point. The relationships between the various pharmacological indices and distribution of the enantiomers into vital tissue is in need of clarification.

Methods: Rats were infused with RS-thiopentone, R-thiopentone or S-thiopentone at a constant rate of 4 mg/kg/min until fatal. EEG signal and arterial plasma thiopentone concentrations were sampled constantly to determine the relationships between them. At the end of the infusion, the animals were dissected to determine whether there was enantioselectivity in thiopentone uptake into tissues.

Animals and their preparation: Young adult male Wistar rats (350-400 g) were obtained from the Gore Hill Animal Research Facility. The animals were housed in groups of four, maintained on a constant 12/12 hour light dark cycle at 23°C, and allowed free access to food and water. After surgery rats were housed individually, and post-operative body weights and fluid intake were monitored.

EEG recordings: EEG recordings were taken from a single pair of electrodes positioned contralaterally across the frontal and occipital lobes. The signal was collected with a Biopac EEG100 amplifier module connected to a MP100 analogue to digital converter, and acquired by a Pentium 120 computer using Acqknowledge III software (Biopac Systems, Inc). Recording electrodes were made from 0-08 x 3/32 stainless steel screws soldered to 1.5 cm lengths of IDC computer cable and connected to the EEG100 amplifier module by a recording cable (2 m length, 7 core shielded electrical cable). The EEG electrodes were previously implanted under halothane in oxygen anaesthesia induced with the animals mounted in a stereotaxic frame (Kopf model 900). A midline incision was made to expose the skull, and 4 holes were made with a 2 mm dental drill, approximately 2-3 mm on each side of bregma and lambda. A fifth screw was inserted to act as an anchor, 34 mm lateral to the midline, midway between bregma and lambda. Heat shrink tubing, approximately 4-5 mm in height, was placed around the perimeter of the screws and filled with acrylic dental cement. The electrode ends were subsequently soldered to an 8-pin IC socket (Newark Electronics), the exposed electrical wire and IC socket were then embedded in acrylic dental cement. The wound was closed by sutures placed on either side of the electrode block. During surgery, body temperature was maintained with a heating pad and monitored with a rectal probe. Rats received amoxycillin

10

15

20

25

30

35

(85 mg/kg, im) and buprenorphine (0.2 mg/kg, sc) post-operatively, and a subsequent dose of amoxycillin (85 mg/kg, im) was administered the following morning. Body weight was allowed to return to baseline before vascular cannulation was performed.

Vascular cannulation: Chronic indwelling cannulae were implanted into the jugular vein and carotid artery to allow simultaneous venous infusion and arterial sampling. For this surgery, the animals were anesthetized by pentobarbitone (30 mg/kg, ip in 1 mL 0.9% saline) followed 5 minutes later by ketamine (45 mg/kg, ip in 1 mL 0.9% saline). Body temperature was maintained with a heating pad and monitored with a rectal probe. A 1 cm thoracic incision was made just lateral to the midline, and the jugular vein and carotid artery were exposed. The jugular vein was cannulated with Silastic; laboratory tubing (Dow Corning, 0.025 in ID  $\times$  0.047 in OD) inserted 2.5 cm; the carotid artery was cannulated with Silastic laboratory tubing (Dow Corning, 0.020 in ID x 0.037 in OD) inserted 2.0 cm. The cannulae were tunnelled under the skin and exteriorized above the neck anterior to the scapulae. Each line was filled with a solution of 6 g polyvinylpyrrolidone (MW 40,000; Sigma Chemical Co) in sodium heparin (5 mL, 1000 U/mL) to maintain line patency. At the completion of surgery rats were administered amoxycillin (85 m/kg, im), buprenorphine (0.15 mg/kg, se), and given 0.9% saline (10 mL, sc) for fluid replacement. A subsequent dose of amoxycillin (85 mg/lcg, im) was administered the following morning. Experimental procedures were performed 2 days later.

Drugs: RS-thiopentone sodium (Pentothal, Abbott Australasia Pty Ltd) was dissolved in deionized water to a final concentration of 9.2 mg/ml; R-and S- thiopentone (Huang et al., 1996) were each dissolved in a minimum volume of 0.1M NaOH, then diluted to a final concentration of 10.0 mg/mL containing 0.06% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (w/v). All solutions contained 2 U/mL heparin.

Experimental: On the day of the study rats were placed in the recording chamber and allowed to acclimatise for 1 hour. After a 75 cm infusion line and a 45 cm sampling line were attached to the chronic indwelling venous and arterial lines, and the recording cable was attached, rats were allowed a further 30 minutes to settle before commencing the study. An infusion of RS-thiopentone, R-thiopentone, or S-thiopentone was delivered at 4 mg/min until fatal. A rectal probe to monitor body temperature

10

15

20

25

30

35

was inserted as soon as possible, and body temperature was maintained with a heating lamp.

EEG data analysis: The product of the rectified amplitude ( $\mu$ V) and frequency (Hz) derived from the 1-30 Hz band-pass filtered EEG signal was used as a surrogate measure of CNS activity. This is effectively a null variable derived from the inverse relationship existing between the dominant frequency and amplitude within a given EEG sample. A data acquisition integral function was used to determine the area under the curve (AUC) of the product of amplitude and frequency for 10 second epochs over the duration of the recording; from this value the  $\mu$ V\*Hz per second for each epoch was determined. Individual maximum and minimum values of  $\mu$ V\*Hz per second as well as the times at which these values occurred were determined. Maximum and minimum values were expressed as a percentage of the mean value of  $\mu$ V\*Hz per second for the 20 minute baseline period.

Thiopentone enantiomer assays: The plasma concentrations of R- and S-thiopentone were determined by HPLC-CSP. A chiral-AGP column (Chrom Tech, Sweden) was used with a Waters 600 MS system and spectrophotometric detection at 287 nm with a Waters 991 Photodiode Array Detector. The non-therapeutic 5-ethyl-5-hexylbarbituric acid was used as an internal standard. Plasma aliquots (50 µL) in Eppendorf tubes (1.5 mL) were extracted with ethyl acetate in hexane (1.1 mL, 5% v/v) after the addition of internal standard (50 µL, 50 mg/L) and H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (10µL, 2 M). The samples were shaken vigorously (1 minute), centrifuged (7000 rpm, 2 minutes) in an Eppendorf Microfuge, and frozen on dry ice (15 minutes) before the organic layer was decanted and evaporated to dryness in a rotary vacuum bench evaporator at 40°C. The residue was reconstituted in Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (200 µL, 10 mM) containing isopropanol (30% v/v);10 µL was injected onto the column.

Data analysis: One way ANOVA was used to compare between groups having infusions of R-, S- or RS-thiopentone. Student's two sample t-test was used for between group comparisons of the parameters of the EEG effects for R- and S-thiopentone in rats infused with the separate enantiomers of thiopentone. Student's t-test for paired data was used to compare between enantiomers when RS-thiopentone was infused.

Results: Anaesthetic and fatal doses (mg/kg) as well as plasma drug concentrations ( $\mu$ g/mL) decreased in parallel in the order:

10

15

20

25

30

35

R-thiopentone > RS-thiopentone > R-thiopentone.

Initial activation of the EEG was similar for all infusions but the respective plasma drug concentrations for the same extent of deactivation was parallel to the anaesthetic doses. Tissue:plasma distribution coefficients after infusion of RS-thiopentone were higher for R- than for S-thiopentone in brain and visceral regions but not in fat or muscle. After administering the separate enantiomers, it became clear that the relative distribution into the heart compared to the brain was twice as high for S-thiopentone than for R-thiopentone.

Conclusion: The present inventors have surprisingly found that although qualitatively similar in effects, significant quantitative differences exist between RS-thiopentone and its enantiomers. The therapeutic index (ratio of lethal to anaesthetic dose) of R-thiopentone was considerably more favourable than either RS-thiopentone or S-thiopentone. This would seem to derive from a relatively greater distribution into CNS tissues and relatively less into the heart.

## **Summary**

The inventors have conducted studies that point to an enantioselective advantage of R-thiopentone over S-thiopentone and RS-thiopentone on the following grounds:

- (a) the therapeutic index (ratio of lethal to anaesthetic doses) clearly favours R-thiopentone over RS- and S-thiopentone. This was known from prior art and was confirmed by the present inventors.
- (b) pharmacokinetic studies indicate a relatively higher clearance of R- than S-thiopentone. This difference, although small, is favourable towards faster termination of effects of R-thiopentone than either RS- or S-thiopentone. A higher clearance of R- than of S-thiopentone after administration of RS-thiopentone in humans and sheep was known from prior art. It was not previously known also to occur in the rat.
  - (c) the negative inotropic effect (of the sheep heart after coronary arterial injection *in vivo*) is greater for S-thiopentone than for RS- or R-thiopentone; that for R-thiopentone is generally less than that from RS-thiopentone.

10

15

20

25

30

35

(d) higher relative distribution coefficients into CNS of R- than of S-thiopentone indicate a larger fraction of the dose partitions into desired tissues. In contrast, lower heart:brain distribution ratio for R-thiopentone suggests that this is a significant reason for its greater tolerability than either RS- or S-thiopentone.

The evidence is as follows:

- (i) Enantioselectivity of CNS distribution coefficients: Sequential increasing steady state plasma concentration targets of RS-thiopentone were attained in rats and serial arterial plasma and terminal steady state brain and spinal cord samples were assayed enantiospecifically for thiopentone. Concurrent total and unbound plasma concentrations of S-thiopentone were ~5-20% higher than those of R-thiopentone and, although concentrations of S-thiopentone in frontal cortex, striatum, hippocampus and brachial and lumbar spinal cord were ~20% higher than those of R-thiopentone, the respective tissue:plasma distribution coefficients were ~10% greater for R-thiopentone.
- (ii) Kinetics in plasma and brain after RS-thiopentone. A study of the time courses of plasma and brain microdialysate (essentially ECF) during and after administration of RS-thiopentone found that plasma and ECF concentrations of R-thiopentone decreased more rapidly than those of S-thiopentone after infusion. The unbound plasma fraction was slightly higher for S-thiopentone.
- (iii) Enantioselectivity of the EEG effect. Two studies, performed with ascending and descending thiopentone plasma concentrations of RS-, R- and S-thiopentone found qualitatively similar EEG patterns with RS-, R- and S-thiopentone but there were quantitative differences in the extent and duration of EEG deactivation. The relative extent of EEG deactivation increased in the order S-> RS-> R-thiopentone. The rate of EEG recovery was the fastest from R-thiopentone. The washout of R-thiopentone plasma concentrations was faster than that of S-thiopentone.
- (iv) Systemic kinetics, EEG effects and therapeutic index of infused rac-, R- and S-thiopentone. Constant rate infusions of RS-, R- and S-thiopentone were used to determine the doses producing EEG changes, anaesthesia, and death. Although S-thiopentone was more potent than RS-thiopentone or R-thiopentone, the therapeutic index (ratio of lethal to anaesthetic doses) of R-thiopentone was significantly greater than for RS-

WO 00/24358 PCT/AU99/00919

38

thiopentone or S-thiopentone. Higher relative distribution coefficients of R-thiopentone pertained for every tissue except heart where S-thiopentone was higher. Heart:brain concentration ratios increased in the order R- < RS- < S-thiopentone. Both the EEG pattern and relatively favourable heart:brain distribution of R-thiopentone was consistent with its greatest tolerability.

5

10

It will be appreciated by persons skilled in the art that numerous variations and/or modifications may be made to the invention as shown in the specific embodiments without departing from the spirit or scope of the invention as broadly described. The present embodiments are, therefore, to be considered in all respects as illustrative and not restrictive.

## CLAIMS:

- 1. A process of preparing an enantiomer of thiopentone which includes the following steps:
- 5 (a) providing a R- or S-citronellol according to the formula (I)

- where Z is H or a protecting group
  - (b) oxidative-cleavage of the double bond of compound (I) to provide the aldehyde (II)

where Z is H or a protecting group

20 (c) reduction of the aldehyde and where Z is a protecting group, deprotection of the hydroxy group of compound (II) to provide the alcohol (III)

(d) oxidisation of the alcohol (III) to the acid (IV) followed by esterification to give the ester (V)

5

where R=an alkyl group

10

(e) condensation of the ester (V) with dialkyl oxalate under basic conditions to give compound (VI)

15

20

where R and R'=alkyl groups

(f) decarbonylation of compound (VI) to give malonate (VII) followed by ethylation to give compound (VIII)

10

25

30

where R and R'=alkyl groups

(g) condensation of compound (VIII) with thiourea to give an R- or S-enantiomer of thiopentone (IX)

- 2. A process according to claim 1 wherein compound (IX) formed in step (g) is the R- enantiomer.
  - 3. A process according to claim 1 wherein compound (IX) formed in step (g) is the S- enantiomer.
- 4. A process according to any one of the preceding claims wherein the protected R- or S-citronellol according to the formula (I) is formed by converting R- or S- citronellol to a carboxylic acid derivative thereof by reaction with a compound selected from the group consisting of alkylcarboxylic acids, derivatives thereof, and anhydrides of alkyl carboxylic acids.
  - 5. A process according to any one of the preceding claims wherein oxidative-cleavage step (b) is carried out by reacting compound (I) in a method selected from the group consisting of ozonolysis, a Lemieux-Rudloff oxidation, a Lemieux-Johnson oxidation and a Pappo-Becker oxidation.
  - 6. A process according to any one of the preceding claims wherein reduction/deprotection step (c) is carried out by a method selected from the group consisting of a (i) a Wolff-Kishner reduction of compound (II), (ii) reaction of compound (II) in dioxane with <u>p</u>-toluenesulfonyl hydrazine to

give the tosylhydrazone followed by sodium borohydride reduction and base hydrolysis, (iii) reaction of compound (II) in aqueous dioxane with hydrazine dihydrochloride followed by addition of hydrazine hydrate, heating, cooling and addition of potassium hydroxide and further heating.

5

7. A process according to claim 6 wherein the reduction/deprotection step is method (iii) and Z=H.

10

8. A process according to any one of the preceding claims wherein the oxidation in step (d) is carried out by treating the alcohol (III) with aqueous potassium permanganate or chromic acid in aqueous sulfuric acid.

15

9. A process according to any one of claim 1 to 7 wherein the esterification in step (d) is carried out by treating the acid (IV) with an alcohol and an acid catalyst.

10. A process according to any one of the preceding claims wherein the condensation reaction in step (e) is carried out by treating ester (V) with a base followed by treatment with aqueous acid.

20

11. A process according to any one of the preceding claims wherein the decarbonylation in step (f) is carried out by heating compound (VI).

25

12. A process according to any one of the preceding claims wherein the ethylation in step (f) is carried out with a base followed by the addition of an alkyl halide.

13. A process according to any one of the preceding claims wherein the condensation reaction of compound (VIII) with thiourea in step (g) is carried out in the presence of an alkali metal ethoxide or hydride in a suitable solvent with heating.

30

14. A process of preparing an enantiomer of thiopentone including the following steps:

35

(a) reacting R- or S-citronellol with acetic anhydride in pyridine to provide compound (I);

15

- (b) treating compound (I) in methanol with ozone followed by treatment with dimethyl sulfide (DMS) to provide aldehyde (II).
- (c) treating aldehyde (II) with hydrazine hydrate followed by treatment with potassium hydroxide to provide the alcohol (III);
- 5 (d) treating the alcohol (III) with potassium permanganate to form the acid (IV) followed by treatment of the acid (IV) with ethanol and sulfuric acid to give ester (V);
  - (e) treatment of ester (V) with sodium hydride/ethanol in diethyl ether and diethyl oxalate followed by treatment with aqueous acid to give compound (VI);
  - (f) heating compound (VI) to provide the malonate (VII). Treatment of the malonate (VII) with sodium hydride in DMF followed by treatment with ethyl iodide to give compound (VIII);
  - (g) condensation of compound (VIII) with thiourea in sodium hydride/ethanol to give R- or S-thiopentone (IX).
    - 15. A process of preparing an enantiomer of thiopentone which includes the following steps:
- 20 (c) carrying out a catalytic asymmetric hydrogenation of compound (X) to provide the alcohol (III)

25 OF

(d) oxidisation of the alcohol (III) to the acid (IV) followed by esterification to give the ester (V)

5 where R=an alkyl group

(e) condensation of the ester (V) with dialkyl oxalate under basic conditions to give compound (VI)

where R and R'=alkyl groups

(f) decarbonylation of compound (VI) to give malonate (VII) followed by ethylation to give compound (VIII)

where R and R'=alkyl groups

(g) condensation of compound (VIII) with thiourea to give an R- or S-enantiomer of thiopentone (IX)

- 5 16. A process of preparing an enantiomer of thiopentone which includes the following steps:
  - (d) carrying out asymmetric hydrogenation of a compound of formula (XI) to form the acid (IV) followed by esterification to give the ester (V)

15

20

where R=an alkyl group

(e) condensation of the ester (V) with dialkyl oxalate under basic conditions to give compound (VI)

where R and R'=alkyl groups

(f) decarbonylation of compound (VI) to give malonate (VII) followed by ethylation to give compound (VIII)

- where R and R'=alkyl groups
  - (g) condensation of compound (VIII) with thiourea to give an R- or S-enantiomer of thiopentone (IX)

- 17. A process of preparing an enantiomer of thiopentone which includes the following steps:
- 5 (f) asymmetric hydrogenation of a compound of formula (XII) to give malonate (VII) followed by ethylation to give compound (VIII)

- where R, R' and R"=H or alkyl groups
  - (g) condensation of compound (VIII) with thiourea to give an R- or S-enantiomer of thiopentone (IX)

ONH NH S (IX)

15

- 18. A process of preparing an enantiomer of thiopentone which includes the following steps:
- 20 (f) carrying out asymmetric hydrogenation of a compound of formula (XIII) to form a compound of formula (VIII)

- 5 where R' and R"=H or alkyl groups
  - (g) condensation of compound (VIII) with thiourea to give an R- or S-enantiomer of thiopentone (IX)

O NH S O NH (IX)

- 19. A process of preparing an enantiomer of thiopentone which includes the following steps:
- (f) carrying out asymmetric hydrogenation of a compound of formula (XIV) to form a compound of formula (VIII)

where R, R' and R"=H or alkyl groups

(g) condensation of compound (VIII) with thiourea to give an R- or S-enantiomer of thiopentone (IX)

10

5

- 20. A process according to any one of claims 15 to 19 wherein the asymmetric hydrogenation is carried out using a catalytic amount of a chiral transition metal complex.
- 15 21. A process of preparing an enantiomer of thiopentone which includes:

condensation of an R- or S- enantiomer of compound (VIII) with thiourea to give an R- or S-enantiomer of thiopentone (IX)

where R and R'=H or alkyl groups

22. An intravenous injectable anaesthetic agent including R-thiopentone and/or its alkali metal or alkaline earth metal salt together with a pharmaceutically acceptable carrier.

10

20

25

- 23. An intravenous injectable anaesthetic agent according to claim 22 wherein the R-thiopentone is present in a concentration in the range of 1.0 mg/ml to 100 mg/ml.
- 24. An injectable anaesthetic agent according to claim 22 or 23 wherein the R-thiopentone is obtained by a process in accordance with any one of claims 1 to 21.
  - 25. A method of anaesthetising a patient including the steps of administering to said patient an effective amount of R-thiopentone.
    - 26. A method of treating a patient with intracranial hypertension, abnormally increased or excessive cerebral blood flow and/or oxidative metabolism including the steps of administering to said patient an effective amount of R-thiopentone.

27. A method according to claim 25 or 26 wherein the R-thiopentone is obtained by a process in accordance with any one of claim 1 to 21.

Figure 1

## Preparation of R-3-methylhexanol

Figure 2

# Preparation of R-3-methylhexanoic acid

Figure 3

## Preparation of diethyl 2-(2R-pentyl)malonate

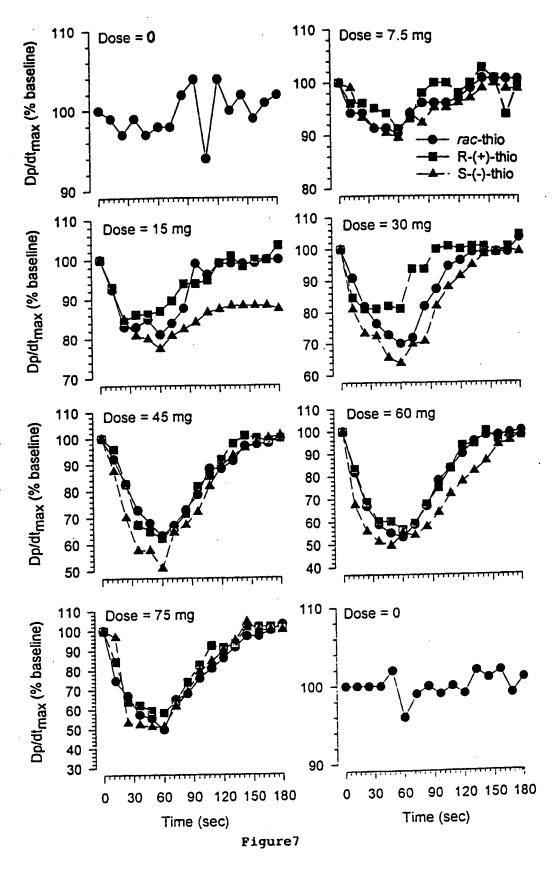
Figure 4

# Preparation of diethyl 2-ethyl-2-(2R-pentyl)malonate

Figure 5

# Preparation of diethyl 2-ethyl-2-(2R-pentyl)malonate

Figure 6



# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number:

62-265279

(43) Date of publication of application: 18.11.1987

(51)Int.Cl.

CO7D307/93 // A61K 31/557 A61K 31/557 A61K 31/557 A61K 31/557 A61K 31/557 A61K 31/557 CO7D493/04

(21)Application number : 62-013460

(22) Date of filing:

23.01.1987

(71)Applicant: TORAY IND INC

(72)Inventor: ONO KIYOTAKA

OTAKE YOSHIYUKI TAKAHASHI TOSHIYA **WAKITA NAONOBU NAGASE HIROSHI** 

**NISHIO SHINTARO** 

(30)Priority

Priority number 61 13417

Priority date : 24.01.1986

Priority country JP

61 13418

24.01.1986

JP JP:

61 13419

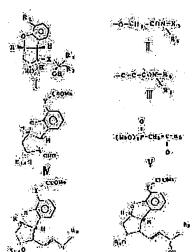
24.01.1986

(54) 2,5,6,7-TETRANOR-4,8-INTER-M-PHENYLENE PGI2 DERIVATIVE

(57)Abstract:

NEW MATERIAL The compound of formula I [R1 is OCH2COOR4, CEC-COOR4 (R4 is H, ester residue, etc.), O-CH2-CH2-OH; group of formula II, formula III (R5 and R6 are H, alkyl, phenyl, etc.). etc.; X is CH2-CH2 or CH=CH; R2 is H, methyl, ethyl or propyl; R3 is alkyl, Z-Ar (Z is covalent bond or CtH2t; t is 1W6; Ar is phenyl), Z-R7 (R7 is cycloalkyl, CtH2t=C=C-R8 (R8 is alkyl), etc.]. EXAMPLE: 2,5,6,7-Tetranor-4-oxa-4,8-inter-m-phenylene PGI2. USE: It has strong PGI2-like activity and excellent continuity of activity in living body.

PREPARATION: An aldehyde of formula IV (R14 is acetyl or benzoyl) is made to react with Na salt or K salt of dimethyl phosphonate of formula V to obtain an unsaturated ketone of formula VI, which is reduced to the allyl alcohol compound of formula VII. 15α-Isomer and 15β-isomer of the compound are separated from each other, the group R14 is removed and optionally the product is hydrolyzed to obtain the corresponding compound of formula I.



**LEGAL STATUS** 

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑲ 日本国特許庁(JP)

① 特許出願公開

# ⑩ 公開特許公報(A) 昭62-265279

@Int\_Cl.4

識別記号

庁内整理番号

砂公開 昭和62年(1987)11月18日

C 07 D 307/93

7252-4C ×

審査請求 未請求 発明の数 1 (全335 頁)

❷発明の名称

G I 2誘導体

②特 願 昭62-13460

②出 願 昭62(1987)1月23日

砂発 明 者 大 野 隆 之 勿発 明 者 大 竹 砂発 明 者 髙 橋 俊 也 切発 明 者 脇 田 宜 砂発 明 者 長 瀬 切発 明 者 西 尾 伸太郎 の出 願 人 東レ株式会社 弁理士 川口 20代 理 人 義雄 最終頁に続く

鎌倉市手広1111番地 東レ株式会社基礎研究所内 鎌倉市手広1111番地 東レ株式会社基礎研究所内 鎌倉市手広1111番地 東レ株式会社基礎研究所内 鎌倉市手広1111番地 東レ株式会社基礎研究所内 鎌倉市手広1111番地 東レ株式会社基礎研究所内

鎌倉市手広1111番地 東レ株式会社基礎研究所内

東京都中央区日本橋室町2丁目2番地

外1名

#### 明 細 書

#### 1発明の名称

2,5,6,7ーナトラノルー4,8ーイン

ターm~フェニレン PGI<sub>2</sub> 誘導体

### 2.特許博求の範囲

## (1) 一般式:

〔式中、

R1 HL (1) -OCH 2 COOR4

(B) -C=C-COOR

( 11 ) -O-CH2-CH2-OH

(N) -C=C-CH,-OH

(v) -o-CH<sub>2</sub>-CON-R<sub>5</sub> XII

XII

(1)-CH2-CH2- 又は

(1) - CH = CH - であり、

R<sub>2</sub>は水栗、メナル菇、エチル苺、又はブロビル茶であり、

R, fI

(1) 炭素数1~12の直鎖アルキル若 しくは炭素数3~14の分岐アルキ

狩開昭62-265279 (2)

s.

(1) -2-Ar (ここで2は原子価給合 又はCtH2t (ここでtは1~6の 整数)で示される原銀若しくは分岐 アルやレンであり、Ar はフエニル 必又はアルキル、メトキシ、塩素、 呉深、フツ栗、ヨウ素、トリフルオ ロメテル、エトロ、シアノ若しくは フエニルの1~(個によつて産換さ れたフエニル基を扱わす)

- (B) -2-R<sub>7</sub> (ここで 2 は前配定論と 同じであり、R<sub>7</sub> は快素数 3 ~ 1 2 のシタロアルキル基又は従素数 1 ~ 4 の医領アルキル基の 1 ~ 4 個によ つて監換された環員数 3 ~ 1 2 のシ タロアルキル基を扱わす)
- (N)  $-C_2H_{24}-C=C-R_6$ (ここで $C_2H_{24}$ は前配定盤と同じであり、

新規なプロスタ⇔グランジンI₂(PGI₂) 誘導体 に関する。

#### 〔使来技術〕

プロスタグランジン I 2 (PGI 2、プロスタサイクリン)は、1976年J.R.Vane ちによつて発見された化合物であり、アラキャン酸からエンドパーオキシド(PGH2 又はPGG 2) を経由して動脈壁にて生合成され、強力な血小板硬集抑制作用、胃酸分泌抑制作用及び末梢血管の拡張作用を有する物質として注目されている。 [C&EN, Dec. 20, 1976, p.17及びS.Moncada, R.Gryglewski, S.Bunting, J.R.Vane, Nature, 263, 633(1976) 弁照。]

 $R_{\delta}$  は 炭素 数  $1 \sim 6$  の 重領 アルギル 基を表わす ) 、又は 、

であらわされる 2 , 5 , 6 , 7 - ナトラノルー 4 , 8 - インターm - フエニレン  $PGI_2$  詩導 体。

#### 3.発明の詳細な説明

#### [ 豫業上の利用分野]

本発明は生体内での狩続性及び活性に使れる

PGI<sub>2</sub>は不安定なエキソエノール構造を有しているため、中性の水溶液中でも振めて不安定であり、生理的に活性のほとんどない 6 ー オキソ PGF<sub>1</sub>はへと変化する。 PGI<sub>2</sub>のこの不安定性はこの化合物を展案として利用しようと考える場合に大きな欠点になる。 さらに PGI<sub>2</sub> は生体内でも不安定であり、その生理作用に持続性がないという欠点を有している。

化学的安定性の改員、生体内での特殊性の向上 をめざして増々の静準体に関する研究がなされて きた。

本発明者等もPGI<sub>3</sub>の不安定性の原因であるエキソエノール構造をフエノール環の一部にとりこんだックロペンタ[b]ペンゾフラン環を有する新規誘導体を創棄することによりこのPGI<sub>2</sub>の化学的不安定性の問題を解決し、一連の発明を行なってきた。(大野ら、仲開昭 5 6 - 3 6 4 7 7 、伊開昭 5 7 - 3 2 2 7 7 、特開昭 5 7 - 1 4 4 2 7 6 、

特開昭62-265279(3)

蘇麒昭 58-124778、 **蔣**蘭昭 59-134787 を参照せよ。)

[発明が解佚しようとする問題点]

これらの先行する毎明においては、生体内で の将続性、活性の強さの点で不十分な面があつた。 特に、生体内での脂肪酸の代謝様式であるダー酸 化による炭素数が 2 減じたカルボン酸への変換が 容易に起こることが実列の持続性にとつて大きな 欠点であることが見いだされた。

本島明者等はこの知見にもとずき鋭意検討し。 β→酸化による代謝を本質的に抑制できる構造を 創築する事により本発明を完成したものである。

本類明の化合物は、本発明者等の先顧発明に対 して第一に将続性の向上の点ですぐれているが、 それのみならず活性の強さの点においてもはるか にすぐれているものである。

本熟明は従来技術における上述の如き問題点を 解決することを主たる目的とする。

$$(v) - O - CH_2 - CON < \frac{R_5}{R_4}$$
  $Xix$ 

$$(vi) - C = C - CON = R_4$$

であり、ことでR。は水素、楽理学的に許容され る陽イオン、又はエステル携蓋であり、Rg及び Rgは水果。炭栗数1~12の道鎖アルギル茶。 **炭素数3~12の分岐アルキル基、炭素数3~** 1 2のツクロアルキル猫、炭素数4~13のジク ロアルキルアルキレン苗、又はフェニル基であり、  $R_5$  と $R_6$  は同じであつても異なつていてもよい。 (0)  $-Z-R_7$ (ここで、Z は前記定義に同 XIX

( I ) - CH-CH-

であり、

R2は水果、メチル蒸、エテル蓋叉はブロビル 益である。

R, II

すなわち本発明の目的は生体内での活性の特視 性に使れた新規な PGI2 誘導体を提供することで ある。

[問題点を解決するための手段]

本発明は、一般式:

であらわされる2.5.6.7-テトラノルー 4,8-インターmーフエニレン PGI2 誘導体化 関するものである。

式中、R1は

- (1) -OCH, COOR,
- (1) -C=C-COOR,
- (4) -O-CH2-CH2-OH
- (N) -C=C-CH2-OH
- (I) 炭素数1~12の直鎖アルキル又は炭 果数3~14の分数アルキル、
- (1) -Z-A<sub>r</sub> [ここで、Zは原子価給合又 は Ct H 2t ( t は 1 ~ 6 の整数) で示さ れる直鎖若しくは分数アルキレン基であ り、A、はフエニル苦、又はアルキル、 メトキシ、塩素、臭菜、フツ菜、ヨウ素、 トリフルオロメチル、ユトロ、シアノ若 しくはフエコルの1~4個によつて産後 されたフエニル益を表わす〕、
- じであり、R,は炭素数3~12のシク ロアルキル基、又は炭素数1~4の直鎖 アルキル茜の1~4個によつて位換され た現員数3~12のシクロアルキル基を 表わす)。
- (N) -CtH2t-CEC-R8 (CCC. CtH2t は前記定線と同じであり、 Ra は炭素数

特開昭62-265279(4)

1~6の医類アルキル基を表わす)、又は、

(V) -CtH2t-O-Rs(ここで、CtH2t は前記定義に同じであり、Rsは、(i)設策数1~6の直鎖アルキル基又は炭素数3~6の分岐アルキル基、(2)シクロペンテル基若しくはシクロペキシル基、又は炭素数1~4の直鎖アルキル基の1~4個で置換されたシクロペンテル基若しくはシクロペキシル基、又は、(3)Ar(ここでArは前記定義に同じ)を表わす)である。

一般式において $R_4$  がエヌテル機器をあらわす 場合の $R_4$  は、

- (1) 炭素数1~12の直鎖アルキル若しくは 炭素数3~14の分岐アルキル。
- (I) -Z-R<sub>7</sub> ( 文中、 Z 及び R<sub>7</sub> は前配定館に同じであるが。この瞬同一の式で定義さ

が、 $R_1$ が $C_tH_{2t}$ を含む式であらわされる 場合、 $R_3$ と $R_4$  K おいて $C_tH_{2t}$  は何一で あつても異なつていてもよく、 $R_{11}$  はメテ ル基、エテル基又はプロビル基を表わす)、 又は、

(VII) -CH-C-R<sub>13</sub>

(式中、R<sub>12</sub> は水素又はペンソイル基を表わし、R<sub>13</sub> はフェニル、pープロモフエニル、pーピフエニル、pーピフエニル、pーピフエニル、pーペンズアミドフエニル又は2-ナフチルを扱わす)

を表わす。

(許なまも3) R4が新期学的に受け入れられる陽イオンの物合には、金属陽イオン、アンモニウム陽イオン、アンモニウム陽イオン、アミン陽イオン又は無4級アンモニウム陽イオンがある。

好ましい金属陽イオンはアルカリ金属如(例え

れる $R_3$ と $R_4$ は同一であつても異なっていてもよい)。

- (8)  $-2-A_r$ (式中、Z 及び $A_r$  は前配定義に 同じであるが、この祭同一の式で定義され る $R_3$  と $R_4$  は同一であつても異なつていて もよい)。
- (N) -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub> (n以1~5の 義数)。
- $(v) -Z-R_{10}$

(式中・2は前記定義に同じであるが、R<sub>3</sub> が 2 を含む式であらわされる場合、R<sub>3</sub> と R<sub>4</sub> 化対する 2 は同一であつても異なつていてもよく、R<sub>10</sub> はαーナフナル、βーナフナル、2 ービリジル、δービリジル、αーフリル、βーフリル、αーナエコル、又はβーチエニルを扱わす。)、

(M)  $-C_{\pm}H_{2\pm}-COOR_{11}$ (式中、 $C_{\pm}H_{3\pm}$ は前記定機に同じである

ばリチウム、ナトリウム、カリウム)又はアルカ リ土類金属(例えばマグネンウム、カルンウム) から誘導されるものである。勿論、その他の金属、 例えばアルミニウム、亜鉛、狭などから誘導され た隣イオンも本発明に包含される。

集理学的に受け入れられるアミン陽イオンは、 第1級、第2級又は第3級アミンから誘導される ものである。適当なアミンの例は、約18個まで の炭素原子を含有する脂肪族、脂環式及び芳香族 アミン酸並びに複素環式アミン類。例えば、メテ ルアミン、 ジメテルアミン、トリエチルアミン、 エチルアミン、 ジブナルアミン、 トリイソプロピ ルアミン、 バーメテルヘキシルアミン、 デシルア ミン、 ンクロペンテルアミン、 ジックロヘキシル アミン、 ベンジルアミン、 ジペンジルアミン、 αー フェニルエテルアミン、 ジェテレントリアミン、

### 特開昭62-265279(5)

1ーメチルピペリジン、4ーエチルモルホリン、 1-1ソプロピルビロリジン、2-メチルビロリ ツン、1,4ージメチルピペラジン、2ーメチル ピペリジン等、更に水器性アミン類及び親水性基 を含有するアミン類、例えば、モノー、ジーおよ びトリエタノールアミン、エテルジエタノールア オン、Nープチルエタノールアミン、2ーアミノー 1-ブタノール、2-アミノー2-エチルー1, 3ープロパンジオール、トリス(ヒドロキシメチ ル) アミノメタン、N-ツエニルエタノールアミ ン、N-(p-tert-アミルフエコル)ジェタ ノールアミン、ガラクタミン、N-メチルグルタ ミン、N-メナルグルコサミン、エフエドリン、 フエコルエフリン、エピネフリン、プロカイン等、 異には塩基性アミノ酸、具体的にはリジン、アル ギニン等である。

R<sub>1</sub>又はR<sub>4</sub>が表わす炭素数1~12個の直鎖ア ルキル基の例としては、メナル、エナル、プロピ

ルベンチル、1、1、3、3 - テトラメチルペン

ナル、1,1,2,2-テトラメナルヘキシル、

1,1-ジメチルペンチル、2,2-ジメチルペ ・ンチル、3,3ージメチルベンチル、4,4ージ メチルペンチル、1,1 ージメチルヘキシル、 2,2-ジメナルヘキシル、3,3-ジメナルヘ キシル、4,4~ジメナルヘキシル、5,5~ジ メサルヘキシル、6.6ージメチルヘキシル、 1,1-ジメナルヘブナル、2,2-ジメナルヘ ブチル、8,3~ジメチルへブチル、4,4~ジ メナルヘブテル、5,5ージメチルヘブチル、 8,8-ジメナルヘブナル、7,7-ジメナルヘ プテル、1、1ージメテルオクチル、2、2ージ メチルオクチル、3,3ージメチルオクチル、 1,1-ジメナルノニル、2,2-ジメチルノニ ル、8,3-ジメテルノコル、1.1-ジメテル デカニル、2,2ージメチルデカニル、3,3-ジメチルデカユル、1,1,2,2-テトラメチ

ル、プチル、ペンチル、ヘキシル、ヘブチル、オ クチル。ドデシル等をあげることができる。さら 化R,又はR,が表わす炭素数3~14個の分岐 アルキル益の例としては、イソプロピル、エープ ナル、モープナル、 lso ープナル、2ーメチルベ ンナル、3ーメナルペンナル、4ーメナルペンチ ル、1-メナルペンナル、1-メナルヘキシル、 **ミーメチルヘキシル、ミーメナルヘキシル、モー** メナルヘキシル、ミーメナルヘキシル、1 ーメナ ルヘブナル、2~メナルヘブナル、3~メナルヘ ブチル、モーメチルへブナル、モーメチルへブチ ル、6-メナルヘプチル、<del>4・・メチルヘブチルマ</del> 1ーメテルオクテル、2ーメテルオクテル、3ー メナルオクナル、4ーメナルオクナル、5ーメナ ルオクテル、5ーメテルオクテル、7ーメテルオ クテル、1ーメテルノニル、1ーメテルデカニル、 2ーメチルノユル、2ーメチルデカニル、1,1 ージメナルプナル、2,2ージメチルプチル、

1 .. 1 . 3 . 3 ーナトラメテルヘキシル、2 . 2 . 3.3-テトラメテルへキシル終をあげることが できる.

R, 又はR<sub>4</sub>が-Z-A<sub>2</sub>である場合の具体的な例 としては、フエニル、ロークロロフエニル、ロー プロモフエニル、D-フルオロフエニル、3.4 ージクロロフエニル、mーフルオロフエニル、m ートリフルオロメチルフエニル、Dートリフルオ ロメチルフエユル、pーニトロフエニル、pーア エンル、3、4ージメトキシフエニル、p-トリ ル、mートリル、oートリル、pーエチルフエニ ル、p - ブロビルフエニル、p - プチルフェニル、 3.4ージメナルフエエル、2,4ージメチルフ エニル、3ークロローイーメチルフエニル、3ー フルオロー 4ーメチルフエニル、4ーピフエニリ ル、ペンジル、pークロロペンジル、mークロロ ペングル、ワーメトキシペンジル、ローメトキシ ペンジル、p-メチルペンジル、p-エチルペン

## 特開昭62-265279 (6)

ジル、リープロピルペンジル、リーユトロペンジ ル、3,4-ジクロロペンジル、α-メチルペン ジル、α . α' - ジメテルペンジル、フエネテル、 pークロロフエネチル、pープロモフエネチル、 pーフルオロフエネチル、m-クロロフエネチル、 mーフルオロフエネテル、 α ークロロフエネテル、 Pーメナルフエネチル、Pーメトキシフエネテル、 3 . 4 - ジメトキシフエネチル、p - エチルフェ ネチル、αーメナルフエネナル、βーメナルフエ ネナル、α , α' ージメナルフエネチル、β , β' ー ジメチルフエネチル。 3 - フエユルブロビル、 3-(p-クロロフエニル)プロビル、3-(p-フルオロフエニル)プロビル、3~(p-プロモ フエニル) プロビル、3-(m-/ロロフエエル) プロビル、3-(3,4-ジクロロフエニル)プ ロピル、1-(p-トリル)プロピル、3-(p-エテルフエコル)プロピル、4ーフエニルプテル、 4-(9-クロロフエユル)プチル、4-(3。

R<sub>2</sub> 又はR<sub>4</sub> が-Z-R<sub>7</sub> である具体的な例としては、例えば、シクロペンテル、シクロヘキシル、 シクロヘブテル、シクロオクテル、シクロドデシ

ル、シクロベンテルメチル、シクロヘキシルメチ ル、ソクロヘブテルメチル、シクロドデシルメチ ル。シクロペンナルエチル、シクロヘキシルエチ **ル、シクロヘブチルエチル、シクロペンチルブロ** ビル、シクロヘキシルプロビル、シクロペンチル ブナル、シクロヘキシルプナル。シクロヘキシル ベンナル、ユーメナルシクロベンナル、コーメナ ルシクロペンチル、2ーメチルシクロヘキシル。 3ーメナルシクロヘキシル、4ーメナルシクロヘ キシル、2-メチルシクロヘブチル、8-メチル シクロへブチル、リーメナルーシクロへブチル、 4ーメチルーシクロオクチル、2ーエナルシクロ ベンチル、ミーエチルシクロベンチル、2ーエチ ルンクロヘキシル、8-エチルシクロヘキシル、 4 - エチルシクロヘキシル、2 - エチルシクロヘ プテル・2 - エナルシクロオクチル、3 - エナル シクロオクチル、2ーメチルシクロペンチルメチ ル、ミーメチルンクロベンチルメチル、2ーメチ

ルシクロヘキシルメチル、3-メチルシクロヘキ ンルメチル、イーメチルシクロヘキシルメチル、 3 ーメテルシクロヘブナルメナル、3 ーメナルシ クロヘブナルメナル、2 ーメチルシクロオクチル メナル、2-(2-メナルシクロペンチル)エナ ル、2-(3-メナルシクロペンチル)エチル、 2-(2-メナルシクロヘキシル)エチル、2-( 3ーメナルシクロヘキシル) エテル、2 - ( 4 -メチルシクロヘキシル)エナル、2-(2-メナ ルシクロヘブテル)エチル、2-(2-メテルジ クロオクテル)エテル、3-(2-メナルシクロ ペンチル)プロピル、3-(3-メチルシクロペ ンナル) プロビル、3-(8-メチルシクロヘキ シル)プロビル、3-(3-メテルシクロヘキシ ル)プロビル、3-(4-メチルシクロヘキシル) プロビル、5 - (2 - メチルシクロベンチル)ベ ンチル、2ーエチルシクロペンテルメチル、8-エナルシクロペンナルメナル、2-エナルシクロ

### 特開昭62-265279 (7)

ヘキシルメナル、8ーエテルシクロヘキシルメチ ル、4ーエチルシクロヘキシルメチル、2-エチ ルシクロへブナルメチル、3-メチルシクロヘブ チルメチル、2-エチルシクロオクチルメチル、 2 ~ ( 2 ~ エナルックロペンチル) エチル、2 ~ (3-エチルシクロペンチル)エチル。2-(4 ーエチルシクロヘキシル)エチル、2ー(2ーエ テルシクロヘブテル ) エテル、2 - ( 2 - エテル シクロオクチル)エチル、3-(2-エチルシク ロベンチル)プロビル、3-(3-エチルシクロ ペンチル)プロピル、3-(2-エチルシクロへ キシル)プロピル、3-(3-エチルシクロヘキ シル)プロピル、3-(4-エチルシクロヘキシ ル)プロピル、5-(2-エチルシクロペンチル) ペンチル、5-(2-エチルシクロペンチル)ペ ンチル、シクロプロピル、シクロプチル、2,3 ージメナルシクロプロピル、2,4ージメチルシ クロプナル、3.3-ジメナルシクロプナル、シ

クロペンチルジメチルメチル、シクロヘキシルジ メナルメチル、シクロオクチルジメチルメチル、 2-ショロペンチルー1、1-ジメチルエチル、 2-シクロヘキシルー1、1-ジメチルエチル、 2-シクロオクチルー1,1-ジメチル、2-シ クロドデシルー1 . 1 ージメチルエチル、3 ーシ クロペンテルー1,1-ジメテルプロビル、3-シクロヘキシルー1 , 1 ージメチルプロピル、3 ージクロオクナルー1、1ージメチルプロビル、 4-シクロペンチルー1、1-ジメチルプチル、 4-シクロヘキシルー1、1-ジメチルプチル、 4-シクロオクチルー1,1-ジメチルブチル、 2-シクロベンチルー2,2-ジメチルエチル、 2-シクロヘキシルー2、2-ジメチルエチル、 2-シクロオクチルー2、2-ジメチルエチル等 をあげることができる。

 $B_3$  が  $-C_4H_{24}$   $-C = C - R_8$  であらわされる場合 の具体的な例としては、2 - ペンチェル、3 - ペ

ンチュル、2 - ヘキシュル、3 - ヘキシュル、4 ーヘキシコル、2ーヘブナコル、3ーヘブチコル、 4-ヘプチニル、5-ヘプチニル、2-オクチニ ル。3~オクチニル、4~オクチニル、5-オク チコル、6ーオクチュル、2ーノニコル、8ーノ ココル、4ーノコニル、5ーノコニル、6ーノコ ニル、1-ノニニル、1-メナル-2-ペンチニ ル、1-メチルー3-ペンチニル、1-メチルー 2 - ヘキシコル、1 - メチルー3 - ヘキシコル、 1ーメチルー4ーヘキシニル、1ーメチルー2ー ヘブチュル、1-メチルー3-ヘブチニル、1-メナルー4ーヘブナニル、1ーメナルー5ーヘブ ナニル、1ーメチルー2ーオクチニル、1ーメチ ルー3-オクチニル、1-メチル-4-オクチニ ル、1ーメチルー5ーオクチニル、1ーメチルー 8ーオクチニル、5ーメチルー2ーノニニル、1 ーメチルーコーノニニル、1-メチルー4-ノニ ニル、1ーメチルー5ーノココル、1ーメチルー

6-ノエニル、1,1-ジメナル-2-ペンナニ ル、1,1-ジメナル-3-ペンチニル、1,1 ージメチルー2ーヘキシュル、1、1ージメチル - 3 - ヘキシコル、1、1-ジメチルー4-ヘキ シコル、1、1ージメチルー2ーヘブチニル、 1,1-ジメチルー3-ヘブチコル、1,1-ジ メチルー4ーヘプチニル、1,1ージメデルー5 ーヘブチュル、1、1ージメチルー2ーオクチュ ル、1,1-ジメナルー3-オクチニル、1,1 ージメチルー4ーオクチニル、1,1ージメチル - 5 - オクチコル、1 , 1 - ジメチル - 6 - オク チニル、1,1ージメチルー2ーノニニル、1. 1 ージメナルー3ーノニニル、1,1ージメチル ー4ーノニニル。1,1ージメナルー5ーノニコ ル、2、2ージメナルー3ーペンチニル、2、2 ージメチルー3ーヘキシュル、2,2ージメチル ー4~ヘキシニル、2,2~ジメチルー3~ヘブ チニル、2,2-ジメチルー4-ヘプチニル符を

### 特開昭62-265279(8)

あげることができる。

R<sub>2</sub>か-C<sub>t</sub>H<sub>2t</sub>-O-R<sub>s</sub>で表わされる場合の具 体的な例としては、メトキシメテル、エトキシメ ナル。プロポキシメチル、プトキシメチル、ュー ペンチルオキシメチル。ローヘキシルオキシメチ ル、ジメテルメトキシメテル、ジメテルエトキシ メチル、ジメチルプロポキシメチル、ジメチルブ トキシメテル、ジメテルーューベンテルオキシメ サル、ジメナルーローヘキシルオキシメチル、4 ソプロポキシメテル、mープトキシメテル。 iso ープトキシメテル。モープトキシメテル。(1、 1ージメナルブトキシ)メナル、2ーメトキシエ チル、2~エトキシエチル、8~プロポキシエチ ル、2ープトキシエテル、2-n-ペンテルオキ シエテル。2-n-ヘキシルオキシエチル、1。 1 - ジメナルー 1 - メトヤ シエナル、 L . 1 - ジ メナルー2ープロポキシエチル、1,1ージメチ ルー2ープトキシエチル、1,1ージメチルー2

- 11 - ペンナルオ中シエナル、1 , 1 - ジメナル - 2 - 8 - ヘキシルオキシエチル。 3 - メトキシ プロピル、3 - エトキシプロピル、3 - プロポキ シブロビル、3ープトキシブロビル、8ーペンチ ルオキシブロビル、 3 - n - ヘキシルオキシブロ ピル、1、1-ジメチルー3-メトキシブロビル、 1,1-ジメナルー3-エトキシブロピル、1, 1-ジメナルー3ープロポキシブロビル、1,1 ージメナルー3ープトキシアロビル。3,1-ジ メナルー3~n-ペンナルオキシブロビル。2~ イソプロポキシエナル、 2 - 出ープトキシエチル、 2-1-プトキシエナル、1-メナルー2-メト キシエテル、1 ャメテルー2 ーエトキシエテル、 1ーメナルー2ープロポキシエナル、1ーメナル - 2 - プトキシエチル、シクロペンチルオキシメ テル、シクロヘキシルオキシメテル、シクロペン ナルオキングメナルメナル、シクロヘキシルオキ ンジメナルメテル。(2,5-ジメナルシクロベ

ンチルオキシ)メチル、(3,4ージメチルシク ロペンテルオキシ)メテル、イイーメテルシクロ ヘキシルオキシ)メナル。(2,6-ジメナルシ クロヘキシルオキシ)メチル、(2,2,6,6-**ナトラメナルシクロヘキシルオキシ)メナル。ジ** メナル(3,4ージメナルシクロペンチルオキシ) メチル、ジメチル(ィーメチルシクロヘキシルオ キシ)メチル、2~(シクロペンテルオキシ)エ ナル、2-(シクロヘキシルオキシ)エテル、 1,1-ジメナル-2-(シタロペンチルオキシ) エナル、1・1ーツメナルー2ー(シクロヘキシ ルオキシ)エチル、3ーシクロペンテルオキシブ ロビル、3ーシクロヘキシルオキシブロビル、 1 . 1 - ジメチルー 8 - シクロペンチルオキシブ ロビル、1、1-ジメチルー3-シクロヘキシル オキシブロビル、フエノキシメチル、p-クロロ フエノキシメテル。mークロロフエノキシメテル、 2 . 4 - ジクロロフエノキシメチル、 5 . 4 - ジ

クロロフエノキシメチル、pープロモフエノキシ メナル、mープロモフエノキシメナル、2,4-ジプロモフエノキシメナル、3,4~ジプロモフ エノキシメナル。p-フルオロフエノキシメナル。 m - フルオロフエノキシメチル、o - フルオロフ エノキシメチル。p-トリフルオロメチルフエノ キシメチル。mートリフルオロメチルフエノキシ メチル、ロートリフルオロメチルフエノキシメテ ル、pーニトロフエノキシメナル、pーシアノフ エノキシメテル。リーフエニルフェノキシメテル、 pーメチルフエノキシメチル。mーメチルフエノ キシメチル、σーメチルフエノキシメチル、pー メトキシフエノキシメチル、m -メトキシフエノ キシメナル。ローメトキシフエノキシメチル。ジ メチルフエノキシメナル、ジメチル(p-クロロ フエノキシ)メチル、ジメチル(m-クロロフェ ノキシ)メチル、ジメチル(2,4-ジクロロフ エノキシ)メチル、ジメチル(3、4ージクロロ

#### 特開昭62-265279(9)

フェノキシ)メテル、ジメチル(ロープロモフェ ノキシ)メチル、ジメチル(mープロモフエノキ シ)メテル、ジメチル(2,4-ジプロモフエノ キシ)メチル、ジメチル(3.4-ジプロモフエ ノキシ)メチル、ジメチル(リーフルオロフエノ キシ〉メナル、ジメチル(m-フルオロフエノキ シ)メチル、ジメチル(ο-フルオロフエノキシ) メチル、ジメチル(p~トリフルオロメチルフエ ノキシ)メナル、ジメナル(mートリフルオロメ チルフエノキシ)メチル、ジメチル(o~トリフ ルオロメチルフエノキシ)メチル、ジメチル(p ーコトロフエノキシ)メチル、ジメチル(p-シ アノフエノキシ)メチル、ジメチル(p-フエュ ルフエノキ ツ)メナル、ジメナル(p-メナルフ エノキシ)メチル、ジメチル(m-メチルフエノ キシ)メテル、ジメチル(o-メチルフエノキシ) メチル。 ジメチル(p-メトキシフエノキシ)メ ナル、ジメナル(mーメトキシフエノキシ)メチ

ル、ジメチル(o-メトキシフエノキシ)メチル、 2-フエノキシエテル、2-(ワークロロフエノ キシ)エチル、2ー(mークロロフエノキシ)ェ チル、2-(3・4-ジクロロフエノキシ)エチ ル、2-(3,4-ジクロロフェノキシ)エチル、 2-(p-プロモフエノキシ)エチル、2-(m ープロモフエノキシ)エチル、2~(2,4-ジ プロモフエノキシ)エチル、2~(3,4-ジブ ロモフエノキシ)エチル、2 - ( p - フルオロフ エノキシ)エチル。2~(m-フルオロフエノキ シ)エチル、2-(0-ブルオロフエノキシ)ェ ナル、2 - ( p - トリフルオロメチルフエノキシ) エナル、2~(m~トリフルオロメチルフエノキ シ)エチル、2-(o-トリフルオロメチルフエ ノキシ)エテル、2-(p-ユトロフェノキシ) エチル、2~( p - シアノフエノキシ) エチル、 2 - ( p - フエニルフエノキシ) エチル、2 -(pーメチルフエノキシ)エチル、2-(m-メ

テルフエノキシ)エチル、2 - ( o - メチルフエ ノキシ)エチル、2 - ( p - メトキシフエノキシ) エチル、2 - ( m - メトキシフエノキシ) エチル、 2 - ( o - メトキシフエノキシ) エチル、3 - フ エノキシブロビル、1、1 - ジメチルー3 - フエ ノキシブロビル、メチルフエノキシメチル、1 -メチルー2 - フエノキシエチル、1 - メチルー3 - フエノキシブロビル等をあげることができる。

 $R_4$ が-( $CH_2CH_2O$ ) $_B$ - $CH_3$  である具体的な例としては、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2O-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-(CH_2CH_2O)_4CH_3$ 、 $-(CH_2CH_2O)_4CH_3$ 、 $-(CH_2CH_2O)_4CH_3$ 、 $-(CH_2CH_2O)_5CH_3$ をあげることができる。

R<sub>4</sub>が-Z-R<sub>10</sub>である具体的な例としては、
α-ナフチル、β-ナフチル、2-ビリジル、3
-ビリジル、4-ビリジル、α-フリル、β-フリル、α-ナエニル、β-チエニル、α-ナフチ

 $R_4$ が $-C_4H_{24}COOR_{11}$ をあらわす具体的な例 としては、メトキシカルポニルメチル、エトキシ カルポニルメチル、プロポキシカルポニルメチル、

## 特開昭62-265279(10)

1 ーメトキシカルポニルエチル、1 ーエトキシカルポニルエチル、1 ープロポキシカルポニルエチル、2 ーメトキシカルポニルエチル、2 ーエトキシカルポニルエチル、2 ープロポキシカルポニルエチル、3 ーメトキシカルポニルプロビル、3 ーエトキシカルポニルプロビル等をあげることができる。

Q
R4かーCH-C-R13をあらわす具体的な例とし
R12
では、フエナシル、Dープロモフエナシル、Dーニトロフエナシル、Dーフエニルフエナシル、D
ーペンズアミドフエナシル、2ーナフトイルメテル、Gーペンソイルフエナシル等をあげることができる。

本発明によって得られる前記一般式で扱わされる化合物は、N·A·Nelsonらによって提案されたプロスタグランジンおよびプロスタサイクリン
類似体の命名法を参考にして命名されている[N.

本明細智においては、前述のように 5 , 6 , 7 ートリノルー 4 , 8 ーインターエーフエニレン PGI 2 なる略式命名法によつて命名する。その他の点については前配文献の勝規則に従つて命名してある。

ちなみに前記文献による命名法も略式命名法で あり、IUPACの正式命名法に従うとシタロペン メ[b]ペンソフラン環を世換蒸として命名される。

IH-シクロペンタ (b] ペンジフラン

A. Nelson, J. Med. chem., <u>1.7</u>, 911 (1974) およびR.A. Johnson, D.R. Morton, N.A. Nelson, Prostaglandins, <u>1.5</u>, 737(1978) 鈴用]

一連の化合物のうち最も基本となる化合物(本 類明には含まれない)は次式化示すもので、式化 示すように番号を付して、5,6,7ートリノル -4,8-インメーローフエニレン PGI<sub>2</sub> と命名 する。

この命名は前記文献から合理的に命名されるものではないが、繁雑をさけるために、シクロペンタ [b] ペンソフラン骨格を有する本発明の特異な

\*H・サクラベンタ(も) インパンテン</mark>すなわり的記述本化合物は4-(1β-(3-ヒドロキシーシー1-オクテコル)-2α-ヒドロキシー3sβH,8bβH,-2,3,3s,8b-テトラヒドロー1H-シクロペンタ(b]ペンソフラン-5-イル]ブタン酸と正式に合名される。

本発明の化合物の命名をその化合物の構造式と ともに以下に例示する。

- 2~5~6,7ーナトラノルーもーオキサーも。 5ー1ンターm-フエニレンPGI。

### 特開昭 62-265279 (11)

15-シクロヘキシル-2,5,6,7,16, 17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ -4,8-1ンタ-m-フエニレンPGI,

1 6 . 1 6 - ジメチルー 2 0 a , 2 0 b - ジホ

15-エピー3-デカルポキシー3-ヒドロキンメテルー16-メテルー20s,20b-シホモー2.5,8.7-テトラノル-4-オキサー18,18,19,19-テトラヒド $\alpha$ -4.8

本発明の化合物の具体的な例をこの命名法に従って列記すると、R<sub>3</sub>が運鎖又は分岐アルキルである場合については、

2 , 5 , 6 , 7 , 1 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - オク タノルー 4 - オ キサー 4 , 8 - 1 ンター m - フエ モー2 , 5 , 6 , 7 - テトラノル - 4 - オキサー
4 , 8 - 1 ンターm - フエニレン PGI<sub>2</sub> メテルエ
ステル
COOH

16-シクロへキシルー16-メナルー15オギソー2,5,6,7,18,19,20-ヘ
ブタノルー3,3,4,4-ナトラデヒドロー4,8-インターm-フエエレンPGI<sub>2</sub>,11-アセ
タート
(以下余白)

=レンPGI2

2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノル
- 4-オキサー 4,8-1ッターmーフエコレン
PGI2
2,5,6,7,19,20-ヘキサノルー4ー
オキサー 4,8-1ンターmーフエコレン PGI2
2,5,6,7,20-ペンタノルー4ーオキサー 4,8-1ンターmーフエニレン PGI2
2,5,6,7-ナトラノルー4ーオキサー 4,8-1ンターmーフエニレン PGI2
2,5,6,7-ナトラノルー4ーオキサー 4,8-1ンターmーフエニレン PGI2
20まーホモー 2,5,6,7-ナトラノルー 4ーオキサー 4,8-1ンターmーフエニレン PGI2
20ま,20b-ジホモー 2,5,6,7-ナトラノルー 4ーオキサー 4,8-1ンターmーフエニレン PGI2
20ま,20b,20c-トリホモー 2,5,6,7-ナトラノルー 4ーオキサー 4,8-1ンターmーフエニレン PGI2

m-フェコレン PGI2

## 特開昭 62-265279 (12)

20a,20b,20c,20d-テトラホモー
2,5,6,7-テトラノルー4-オキサー4。
8-4ンターm-フェニレンPGI2
30a,20b,20c,20d,20e-ペン
タホモー2,5,6,7-テトラノルー4-オキ
サー4,8-4ンターm-フェニレンPGI2
20a,20b,20c,20d,20e,20f
ーヘキサホモー2,5,6,7-テトラノルー4
ーオキサー4,8-4ンターm-フェニレンPGI2
20a,20b,20c,20d,20e,20f。
20gーヘブタホモー2,5,6,7-テトラノルー4
ルイーオキサー4,8-4ンターmーフェニレンPGI2

16-メナル-2,8,6,7,18,19,20-ヘアタノル - 4-オキサー4,8-4ンターm-フエニレン PGI<sub>2</sub>

1 5 - メチルー 2 . 5 , 6 . 7 , 1 9 , 2 0 - ヘ キサノルー 4 - オキサー 4 . 8 - インターm - フ

1 6 - メナルー 2 0 s , 2 0 b , 2 0 c , 2 0 d ,
2 0 e - ペンタホモー 2 , 5 , 6 , 7 - ナトラノ
ルー 4 - オキサー 4 , 8 - インターmーフエコレ
ンPGI 2

1 6 - メテルー 2 0 a , 2 0 b , 2 0 e , 2 0 d , 2 0 e , 2 0 f , 2 0 g - ヘプタホモー 2 , 5 , 6 , 7 - テトラノルー 4 - オキサー 4 , 8 - 4 ン ターmーフエニレン PGI<sub>2</sub>

1 7-メチルー2 , 5 , 6 , 7 , 1 9 , 2 0 - ヘ サナノルー 4 - オキサー 4 , 8 - インターm - フ エエレン PGI 2

1 7ーメナルー2 , 5 , 6 , 7 , 2 0 ーペンタノ ルー4ーオキサー4 , 8 ー1 ンターmーフエニン ンPGI<sub>2</sub> エニレンPGI,

1 6-メチルー 2 , 5 , 6 , 7 , 2 0 ーペンタノ ルー 4 ーオキサー 4 , 8 ー 4 ンターm ー フエコレ ン PGI 2

1 8 - メナルー 2 , 5 , 6 , 7 - ナトラノルー 4 - オキサー 4 , 8 - インターm - フエニレン PGI 2 1 8 - メチルー 2 0 a - ホモー 2 , 5 , 6 , 7 - ナトラノルー 4 - オキサー 4 , 8 - インターm - フエニレン PGI 4

1 8 - メチルー 2 0 a , 2 0 b - ジホモー 2 , 5 , 8 , 7 - ナトラノルー 4 - オキサー 4 , 8 - 4 ン ターm - フエニレン PGI 2

1 6 - メテルー 2 0 a , 2 0 b , 2 0 c - トリホモー 2 , 5 , 6 , 7 - テトラノルー 4 - オキサー
4 , 8 - インターmーフエコレン PGI<sub>2</sub>
1 6 - メテルー 2 0 a , 2 0 b , 2 0 c , 2 0 d
- テトラホモー 2 , 5 , 6 , 7 - ナトラノルー 4

ーオキサー4 、8 ーインターm-フエコレンPGI2

1 ? - メナルー 2 . 8 . 8 . 7 - テトラノルー 4 - オキサー 4 , 8 - 1 ンターm - フエニレン PGI 2 1 ? - メナルー 2 0 a - ホモー 2 , 5 , 8 . ? - ナトラノルー 4 - オキサー 4 , 8 - 1 ンターmーフエニレン PGI 2

1 7-メチルー20 a , 20 b - ジホモー2 , 5 , 6 , 7 - ナトラノルー 4 - オキサー4 , 8 - 4 ン ターm - フエニレン PGI<sub>2</sub>

17-メナル・20 a , 20 b , 20 c - トリホモー2 , 5 , 6 , 7 - ナトラノルー 4 - オギサー4 , 8 - インダーmーフエニレン PGI<sub>2</sub>

17-メナルー20 a , 20 b , 20 c , 20 d
- ナトラホモー2 , 8 , 6 , 7 - ナトラノルー 4
- オギサー4 , 8 - インダーmーフエニレン PGI<sub>2</sub>

17-メナルー20 a , 20 b , 20 c , 20 d .

20 c - ペンダホモー2 , 5 , 8 , 7 - ナトラノルー4
- オギサー4 , 8 - インダーmーフエニレ

PGI.

## 特開昭62-265279 (13)

17-メナル-20s.20b.20c.20d.
20e.20f-ヘギサホモ-2.5.5.7ナトラノル-4-オギサ-4.8-インターmフエエレンPGI<sub>3</sub>
17-メナル-20s.20b.20c.20d.
20e.20f.20g-ヘブタホモ-2.5.
6.7-ナトラノル-4-オギサ-4.8-インターm-フエコレンPGI<sub>2</sub>
18-メナル-2.5,6.7.20-ベンタノル-4-オギサ-4.8-インシアGI<sub>2</sub>

1 8 - メナルー 2 、5 、6 、7 - ナトラノルー 4 - オキサー 4 、8 - インターm- フエユレン PGI 2 1 8 - メナルー 2 0 s - ホモー 2 、5 、6 、7 - ナトラノルー 4 - オキサー 4 、8 - インターmーフエニレン PGI 2

1 8 - メチルー 2 0 a . 2 0 b - ジホモー 2 . 5 . 5 . 7 - ナトラノルー 4 - オギサー 4 . 8 - 4 ン ターmーフエニレンPGI2

1 8 - メチルー 2 0 a . 2 0 b . 2 0 c - トリホモー 2 . 5 . 6 . 7 - テトラノルー 4 - オギサー
4 . 8 - 1 ンターmーフエコレン PGI<sub>2</sub>
1 8 - メチルー 2 0 a . 2 0 b . 2 0 c . 2 0 d

ーナトラホモー2.5,6,7ーナトラノルー4 ーオキサー4.8ーインターmーフエニレンPGI<sub>2</sub> 18ーメナルー20s.20b.20c.20d, 20eーペンタホモー2.5,6,7ーナトラノ ルー4ーオキサー4,8ーインターmーフエニレ ンPGI<sub>2</sub>

1 8 - メチルー 2 0 a . 2 0 b . 2 0 c . 2 0 d . 2 0 e . 2 0 d . 2 0 c . 2 0 d . 2 0 c . 2 0 d . 2 0 c . 2 0 d . 2 0 c . 2 0 d . 2 0 c . 2 0 d . 2 0 c . 2 0 d . 2 0 c . 2 0 d . 2 0 d . 2 0 c . 2 0 d . 2 0 d . 2 0 c . 2 0 d . 2 0 d . 2 0 c . 2 0 d . 2 0 d . 2 0 c . 2 0 d . 2 0 d . 2 0 d . 2 0 c . 2 0 d . 2 0 d . 2 0 d . 2 0 c . 2 0 d . 2 0 d . 2 0 d . 2 0 d . 2 0 c . 2 0 d . 2 0 d . 2 0 c . 2 0 d . 2

18-メナルー20 s. 20 b, 20 c, 20 d.
20 s. 201, 20 g-ヘプタホモー2, 5,
6, 7-ナトラノルー4-オキサー4,8-4ン

β-m-フエニレン PGI g

19-メナル-2、5、6、7-ナトラノル-4
-オキサー4、8-インターm-フエニレンPGI<sub>2</sub>
19-メナル-20ェーホモ-2、5、6、7ナトラノル-4-ホキサー4、8-インターmフエニレンPGI<sub>2</sub>

1 9 - メナルー 2 0 a , 2 0 b - ジホモー 2 , 5 , 6 . 7 - テトラノルー 4 - オヤサー 4 , 8 - 4 ン ターm - フエニレン PGI 2

19ーメナルー20 a , 20 b , 20 c ートリホモー2 , 8 , 6 , 7 ーナトラノルー4ーオキサー4 , 8 ーインターmーフエニレン PGI<sub>2</sub>
19 - メナルー20 a , 20 b , 20 c , 20 d ー

プトラホモー2 、5 、6 、7 ーナトラノルー4 ー オキサー4 、8 ーm ーフエコレンPGI<sub>2</sub>

19-17-20 a, 20 b, 20 c, 20 d.

2 0 e ーペンタホモー 2 、5 、6 、7 ーテトラノ ルー 4 ーオキサー 4 、8 ーインター皿ーフエコレ νPGI,

19-メナルー20a,20b,20c,20d.
20c,201-ヘキサホモー2、5、6、7ーナトラノルー4-オキサー4、8-1ンターmーフエニレンPGI2

19-メナル-20 a . 20 b . 20 c . 20 d .
20 c . 20 f . 20 g -ヘアタホモ-2 . 5 ,
6 . 7-ナトラノル-4-オキサ-4 . 8-イン
ターm-フエニレン PGI 2

20-メチル-20a-ホモ-2,5,6,7-テトラノル-4-オ中サー4,8-1ンターm-フエニレンPGI<sub>2</sub>

20-メナルー202.20b-ジホモー2,5,6,7ーナトラノルー4ーオキサー4,8ーインターmーフエユレンPGI2

2 0 - メテルー 2 0 n , 2 0 b , 2 0 c - トリホモー 2 , 5 , 8 , 7 - テトラノルー 4 - オキサー
4 , 8 - 1 ンターmーフェニレン PG I 2

## 特開昭 62-265279 (14)

2 0 - メナルー 2 0 s . 2 0 b . 2 0 c . 2 0 d ー ナトラホモー 2 . 5 . 6 . 7 - ナトラノルー 4 ー オキサー 4 . 8 - インターm - フエニレン PGI 2 2 0 - メナルー 2 0 a . 2 0 b . 2 0 c . 2 0 d . 2 0 e - ペンタホモー 2 . 5 . 6 . 7 - ナトラノ ルー 4 - オキサー 4 . 8 - インターm - フエニレ ンPGI 2

2 0 - メチルー 2 0 a . 2 0 b . 2 0 c . 2 0 d .
2 0 c . 2 0 f - ヘキサホモー 2 . 5 . 6 . 7 テトラノルー 4 - オキサー 4 . 8 - 4 ンター m フエニレン PG I 2

2 0 - メテルー 2 0 a , 2 0 b , 2 0 c , 2 0 d ,
2 0 c , 2 0 f , 2 0 g - ヘブタホモー 2 , 5 ,
6 , 7 - テトラノルー 4 - オキサー 4 , 8 - 4 ン
メーm - フエニレン PGI 2

2 0 a ーメテルー 2 0 a , 2 0 b ージホモー 2 . 5 , 5 , 7 ーナトラノルー 4 ーオギサー 4 . 8 ー 1 ンターm ーフエニレン PGI 2

2 0 b ーメナルー 2 0 a , 2 0 b , 2 0 c ートリホモー 2 , 5 , 6 , 7 ーナトラノルー 4 ーオキサー 4 , 8 ーインターmーフエコレンPGI<sub>2</sub>
2 0 b ーメナルー 2 0 a , 2 0 b , 2 0 c , 2 0 d
ーナトラホモー 2 , 5 , 6 , 7 ーナトラノルー 4
ーオキサー 4 , 8 ーインターmーフエコレンPGI<sub>2</sub>
2 0 b ーメナルー 2 0 a , 2 0 b , 2 0 c , 2 0 d ,
2 0 e ーペンタホモー 2 , 8 , 8 , 7 ーナトラノ
ルー 4 ーオキサー 4 , 8 ーインターmーフエエレ
ンPGI<sub>2</sub>

20b-メチルー20a.20b.20c.20d.
20c.20f-ヘキサホモー2,5,6,7ーナトラノルー4ーオキサー4.8ーインターmーフエエレンPGI2

2 0 b - メチルー 2 0 a , 2 0 b , 2 0 c , 2 0 d , 2 0 e , 2 0 f , 2 0 g - ヘプタホモー 2 , 5 , 8 , 7 - テトラノルー 4 - オ中サー 4 , 8 - 4 ンターm - フエエレン PGI 2

20a-メテルー20a、20b、20c-トリホモー2、5、6、7ーテトラノルー4ーオキサー4、8ーインターmーフエエレンPGI2
20a-メテルー20a、20b、20c、20dーテトラホモー2、5、8、7ーテトラノルー4
ーオキサー4、8ーインターmーフエエレンPGI2
20a-メテルー20a、20b、20c、20d、20cーペンタホモー2、5、6、7ーテトラノルー4ーオキサー4、8ーインターmーフエコレンPGI2

20a-メチル-20a,20b,20c,20d,
20a,20f-ヘキサホニ-2,5,6,7ナトラノル-4-オキサーも、8-インターmフエニレンPGI<sub>2</sub>

20 a - メチルー 20 a . 20 b . 20 c . 20 d . 20 a . 20 f . 20 g - ヘプタホモー 2 . 5 . 6 . 7 - テトラノルー 4 - オキサー 4 . 8 - 4 ンターm - フエニレン PGI 2

20 c ーメチルー20 a . 20 b . 20 c . 20 d
ーテトラホモー2 . 5 . 6 . 7 ーテトラノルー4
ーオキサー4 . 8 ーインターmーフエエレンPGI<sub>2</sub>
20 c ーメチルー20 a . 20 b . 20 c . 20 d .
20 e ーペンタホモー2 . 5 . 6 . 7 ーテトラノ
ルー4 ーオキサー4 . 8 ーインターmーフエニレ
ンPGI<sub>2</sub>

20 e ーメナルー 20 a , 20 b , 20 e , 20 d , 20 e , 20 e , 20 d , 20 e , 20 e

20 c ーメチルー 20 a , 20 b , 20 c , 20 d .
20 c , 20 f , 20 g ーヘブタホモー2 , 3 ,
5 . 7 ーテトラノルー 4 ーオキサー 4 , 5 ー 1 ン
タールーフエニレン PGI 2

2.0 dーメナルー20 a , 20 b , 20 c , 20 d , 20 c , 20 d , 20 c , 20 c , 20 d , 20 d

## 特開昭62-265279 (15)

ンPGI<sub>2</sub> 20d-++~-20e,20b,20a,20d. 208.201-~+ \*\*\* - 2, 5, 6; 7-ナトラノルー4ーオキサー4、8ーインターmー フェニレン PGI 2 20d-x+n-20a, 20b, 20c, 20d. 20 e . 20 f . 20 g - ~ T s \* \* \* - 2 . 5 . 8.7ーテトラノルー4ーオキサー4.8ーイン ターmーフエコレン PGI2 20 e - x + n - 20 m . 20 b . 20 c . 20 d . 20 a . 20 f - ~ + + \* \* \* - 2 . 5 . 5 . 7 -ナトラノルー4ーオキサー4 。8 - インターmー フェコレン PGI: 20 e - x + N - 20 a , 20 b . 20 c . 20 d . 20 a , 20 f , 20 g - ~ T # \* \* - 2 , 5 . 8.7-ナトラノルー4-オキサー4.8-1ン

16,16-ジメテル-20a,20b-ジホモ
-2.5,4,7-テトラノル-4-オキサー4,
8-インターm-フエニレンPGI<sub>2</sub>

16,16-ジメテル-20a,20b,20aトリホモ-2.5,6,7-テトラブル-4-オ
中サー4,8-インターm-フエニレンPGI<sub>2</sub>

16,16-ジメテル-20a,20b,20c.

20d-テトラホモ-2,5,6,7-テトラブ
ルー4-オキサー4,8-インターm-フエニレンPGI<sub>2</sub>

201-1+2-20a, 20b, 20c, 20d.

メーローフエニレン PGI:

20d.20eーペンタホモー2,5,6,7ーナトラノルー4ーオキサー4.8ーインターmーフエニレンPGI<sub>2</sub>
16.15ージメナルー20a.20b.20c.
20d.20e.20fーヘキサホモー2,5.

ターmーフエコレン PGI 2

18,16-0/fm-20a,20b,20c.

20 a . 20 f . 20 g - ~ 7 s x & - 2 . 5 . 8,7ーテトラノルー4ーオキサー4,8ーイン ターm-フエュレン PGI 2 16,16-ジメナルー2,5,6,7,18, 19,20-~ アタノルー 4-オキサー 4,8-インターmーフエニレン PGI。 16,16-01+1-2,5,6,7,19, 20-ヘキサノルー4ーオキサー4,8-1ンタ ーm-フエニレン PGI, 16,16-ジメナルー2,5,6,7,20-ペンタノルー4ーオキサー4.8ーインターmー フェニレンPGI。 18,18-214-2.8.5.7-7-5 ノルー4ーオキサー4 . 8 - インターmーフエコ νν PGI. 16.16-ジメナルー20まデホモー2.5.

1 6 、 1 6 ージメナルー 2 0 a . 2 0 b 、 2 0 c .
2 0 d . 2 0 e . 2 0 f . 2 0 g ー ヘブタホモー
2 ; 5 . 6 . 7 ーナトラノルー 4 ー オキサー 4 .
8 ーインター m ー フェニレン PGI 2
1 7 、 1 7 ージメナルー 2 、 5 、 6 、 7 、 1 9 .
2 0 ー ヘキサノルー 4 ー オキサー 4 、 8 ー 1 ンター m ー フェニレン PGI 3
1 7 、 1 7 ージメチルー 2 、 5 、 6 、 7 、 2 0 ー
ペンタノルー 4 ー オキサー 4 、8 ー 1 ンター m ー フェニレン PGI 2

8,7ーナトラノルー4ーオキサー4,8ーイン

メーmーフエコレンPGI.

17,17-ジメナル-2,5,6,7-ナトラ ノル-4-オキサー4,8-4ンターm-フエニ レンPGI<sub>2</sub>

17.17-ジメチルー20a-ホモー2.5.
6.7-テトラノルー4-オキサー4.8-イン
ターm-フエエレンPGI<sub>2</sub>

17.17-ジメチルー20x,20b-ジホモー
2.8,6.7-ナトラノルー4-オキサー4.

# 特開昭62-265279 (16)

8-インターm-フエエレン PGI<sub>2</sub>
17.17-ジメテル-20a,20b,20c
-トリホモ-2,5,5,7-テトラノル-4オキサ-4,8-4ンターm-フエエレン PGI<sub>2</sub>
17.17-ジメテル-20a,20b,20c,
20d-テトラホモ-2,5,5,7-テトラノル-4-オキサ-4,8-4ンターm-フエエレン PGI<sub>2</sub>

17.17-ジメチルー20 a.20 b,20 c.
20 d.20 eーベンタホモー2.5.6,7ーナトラノルー4ーオキサー4,8ーインターmーフエコレンPGI<sub>2</sub>

1 7 . 1 7 - ジメナルー 2 0 a . 2 0 b . 2 0 c . 2 0 d . 2 0 a . 3 0 f - ヘキサホモー 2 . 5 . 6 . 7 - テトラノルー 4 - オキサー 4 . 8 - 4 ンターmーフエニレン PGI<sub>2</sub>
1 7 . 1 7 - ジメナルー 2 0 a . 2 0 b . 2 0 c .

2 0 d . 2 0 e . 2 0 f . 2 0 g ーヘブタホモー

 $20d-f+7\pi 4-1.8.6.7-f+7/$   $\nu-4-f+7-4.8-4\nu f-m-7$ 

18.18-ジメテルー20a,20b,20c, 20d,20eーペンタホモー2,5,6,7ー テトラノルー4ーオキサー4,8ーインターmー フエエレンPGI<sub>2</sub>

1 8 , 1 8 - ジメナルー 2 0 a , 2 0 b , 2 0 c ,
2 0 d , 2 0 e , 2 0 f ーヘキサホモー 2 , 5 ,
6 , 7 - テトラノルー 4 - オキサー 4 , 8 - イン
ターm - フエニレン PGI<sub>2</sub>

1 8 、1 8 - ジメナルー 2 0 a 、2 0 b 、2 0 c 、
2 0 d 、2 0 e 、2 0 f 、2 0 g ーヘアタホモー
2 、 5 、 6 、7 ーナトラノルー 4 ーオキサー 4 、
8 ーインターm ーフエコレン PGI<sub>2</sub>

19,19-ジメチルー2,8,6,7-テトラ ノルー4-オキサー4,8-4ンターmーフエコ レンPGI: 2、5、6、7ーテトラノルー4ーオキサー4、8-1ンターm-フエニレンPGI<sub>2</sub>
18、18-ジメテルー2、5、6、7、20-ペンタノルー4ーオキサー4、8-1ンターm-フエニレンPGI<sub>2</sub>

18.18-ジメチルー2.5.8.7-ナトラ ノルー4-オキサー4.8-インターmーフエニ レンPGI<sub>2</sub>

1 8 . 1 8 - ジメチルー 2 0 a - ホモー 2 . 5 . 6 . 7 - ナトラノルー 4 - オキサー 4 . 8 - 4 ンターm - フエコレン PGI 2

18.18-ジメナルー208.20b-ジホモー2.5,6,7-ナトラノルー4-オキサー4.8-12-m-フェニレンPGI<sub>2</sub>
18.18-ジメナルー208.20b.20cートリホモー2.8.6.7-ナトラノルー4-オ

ササー4、8-インターmーフエコレンPGI<sub>2</sub> 18、18-ジメナル-20a.20b.20c.

19,19-ジメテルー20 $_{1}$ ーホモー2,8,6,7ーテトラノルー4ーオキサー4,8ーイン ターmーフエニレン PG  $I_{2}$ 

19,19-ジメナルー20a,20b-ジホモ -2,5,6,7-ナトラノルー4-オキサー4。 8-1ンターm-フエエレンPGI<sub>2</sub>

19,19-ジメナル-20a,20b,20c
-トリホモ-2.5.6,7-ナトラノル-4オキサ-4.8-インターm-フエニレンPGI<sub>2</sub>
19,19-ジメナル-20a,20b,20c,
20d-ナトラホモ-2,5,6.7-ナトラノ
ル-4-オキサ-4,8-インターm-フエニレ
ンPGI,

19.19-ジメナル-20a,20b,20c.
20d.20e-ペンタホモ-2,5,8,7ナトラノル-4-オキサ-4,8-1ンタ-mフエコレンPGI<sub>2</sub>

19.19-03+N-20a.20b.20e.

### 特開昭62-265279 (17)

ルー4ーオキサー4、8 - インターm ーフエニレ

20d,20a,201-0++n-2.5. 6.7-テトラノルー4ーオキサー4,8-4ン ターmーフエニレンPGI。 19.19-0/f ~ ~ 20 a . 20 b . 20 c . 20d.20e.201.20g-~ 7/\*\* 8-インターmーフエコレンPGI, 20.20-ジメチルー201-水モー2.5. 6.7-ナトラノルー4ーオキサー4.8ーイン ターmーフエニレン PGI2 20,20-ジメナルー20a,20b-ジホモ -2.8.6.7ーテトラノルー4ーオキサー4. 8-1ンターmーフエニレン PGI. 20.20-93+N-20s,20b,20c ートリホモー2.5.6.7ーテトラノルー4ー オキサー4.8-インターmーフエエレンPGI: 20.20-9/+ N-20a.20b.20c. 20d-ナトラホモー2,5,6,7-ナトラノ

PGI 2 20.20-91+N-20a.20b.20c. 20d, 20e-~~~\*\*\*\*-2.5.6.7-ナトラノルーィーオキサーィ。8ーインターmー フエニレン PGI, 20,20ジメナルー20a.20b.20c. 20d, 20e, 201-~ + + + - 2.5. 8.7ーテトラノルーもーオキサーも、8ーイン メーmーフエニレン PGI。 20.28-93+N-202.20b.20c. 201,200,201,208-ヘプタホモー 2.5.8.7-7-> / / / / / - 4 - 4 + + - 4 . 8-インターローフエニレン PGI。 20a,20a-914N-20a,20b-3 ホモー2、8、6、7ーナトラノルー4ーオキサ - 4 . 8 - m - インターフエニレン PGI 2 20a.20a-ジメチルー20a.20b.

20 a - トリホモー2 、5 . 6 . 7 - ナトラノル - 4-オキサー4 , 8-インターmーフエニレン PGI. 20a.20a-ジメチルー20a.20b. 20c.20d-719x2-2.5.6.7-テトラノルー 4 - オキサー 4 、B - インターm-フェニレン PGI, 20 a , 20 a - ジメチル- 20 a , 20 b , 20c.20d.20e-~~/\*\*\*\*-2.5. 6,7ーナトラノルー4ーオキサー4,8ーイン メーmーフエニレン PGI, 20a,20a-9×+~-20a,20b. 20c.20d.20e.201-~+ + \*\* --2.5.6.7ーテトラノルー4ーオキサー4. 8-1ンターmーフエニレンPGI, 20a,20a-ジメナル-20a,20b. 20c, 20d, 20e, 201, 20g-~7 タホモー2.5.6.?ーテトラノルー4ーオキ

サー4,8-インターローフエコレンPGI, 20b, 20b-9x+n-20a, 20b. 20e-トリホモー2.5.6.7ーナトラノル - 4-オキサー 4 . 8 - インターカーフエエレン PGI. 20b.20b-03+2-20a.20b. 20c, 20d-715 \*\* - 2, 5, 8, 7-ナトラノルー4ーオキサー4 .8 - インターm -フエニレンPGI。 20 b , 20 b ージメチルー20 a , 20 b , 20c.20d.20e-ペンタホモー2.5. 8.7-ナトラノルー4-オキサー4.8-1ン ターmーフエコレン PGI2 20b.20b-ジメチル-20a.20b, 20e.20d.20e.201-~+サホモー 8-インターmーフエニレン PGI, 20b.20b-2x+x-20a,20b.

### 特開昭62-265279 (18)

200.20d.200.201.20g-~7 タホモー2、5、6、7ーナトラノルーィーオキ サー4.8-インターmーフエニレンPGI. 20c, 20e-ジメナル-20a, 20b. 20c, 20d-919x4-2.5.6.7-ナトラノルー4ーオキサー4、8ーインターmー フエニレン PGI. 20 a . 20 c - ジメナルー20 a . 20 b . 20c, 20d, 30e-42/\*\*-2.5. 6.7ーテトラノルー4ーオキサー4.8ーイン ターローフエユレン PGI. 20 a . 20 a - 9 x + N - 20 a , 20 b . 20c, 20d. 20e, 201-~ 中分水モー 8-インターmーフエコレンPGI。 20c.20c-ジメナルー20s.20b. 20c.20d.20a.20f.20g-~7

メホモー2、5、6、1ーナトラノルーモーオキ

サー4 .8 -インターローフエニレンPGI。 20 d . 20 d ー ジメナルー 20 a . 20 b . 20c,20d,20a-ペンタホモー2.5. 6.7ーテトラノルーリーオキサーリ、8-1 ンターホーフエコレン PGI. 20d.20d-ジメナル-20s.20b. 20c, 20d, 200, 201-~++\*\* 8-インターmーフエニレン PGI. 20d.20d-ジメナル-20g.20b. 20c.20d.20e.201.20g-~~ タホモー2、5、6、1ーテトラノルー4ーオキ サー4.8-インターmーフエニレンPGI。 20.0.20e-ジメナルー20a.20b. 20c,20d,20e,201-八十分水平-2,5,6,7-7-5/20-4-3-4-4-4 8-1ンターローフエニレンPQI。 300.200-ジメチルー201.206.

20c, 20d, 80a, 201, 20g-~7 タホモー2、5、6、7ーナトラノルーもーオキ ナー4 , 8 ーインターmーフエエレンPGI。 201,201-2/+x-20a,20b, 20c, 20d, 20e, 20f, 20g-~7 ダホモー2。5。6.1ーテトラノルー4ーオキ サー4 .8-インターmーフエニレンPGI. 18,16,17-19372-2,5,8,7, 18,20-0-7/20-4-2-4-6-8-インターmーフエニレンPGI. 15,16,17-トリメナル-2,5,6,7, 2 0ペンタノルーもーオキザーも、8 ーインター mーフエニレン PGI g 16,16,17-19272-2,8,6,7 ーナトラノルーモーオキサーモ、モーインター加 ーフエロレンPGI. 16.16.19-1914-2-101-14-

2 . 5 . 6 . 7 - ナトラノルー 4 - オキサー 4 .

8-1ンターm-フェニレンPGI, 16.16.17-+ 9x+n-20a.20b ージホモー2.5.6.7-テトラノルー4ーオ キサー4.8-インターmーフエニレンPGI. 20 c ートリホモー2 . 5 . 6 . 7 ーテトラノル ー 4 ーオキサー 4 。8 ーインターm ーフェニレン PGI: 16.16.17-19×+~-20a.20b. 20e,20d-P13x4-2,5,6.7-ナトラノルー 4ーオキサー 4 。8 ーインターmー・ フエニレン PGI, 18.18.17-19x+~-20a.20b. 20c, 20d, 20e-6,7ーナトラノルーイーオキサーム、8ーイン ターmーフエニレンPGI。 16.16.17-FUJFN-20a.20b. 20c.20d.20e.20t-~++\*\*\*

### 特開昭62-265279 (19)

2 , 5 , 6 , 7 - ナトラノルー 4 - オキサー 4 , 8 - 4 ンターmーフエニレン PGI 2
1 6 , 1 6 , 1 7 - トリメナルー 2 0 a , 2 0 b , 2 0 c , 2 0 d , 2 0 e , 2 0 f , 2 0 g ーヘブタホモー 2 , 5 , 6 , 7 - ナトラノルー 4 - オキサー 4 , 8 - 4 ンターmーフエニレン PGI 2
1 5 - メナルー 2 , 5 , 6 , 7 , 1 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - オクタノルー 4 - オキサー 4 , 8 - 4 ンターmーフエニレン PGI 2
1 5 - メナルー 2 , 5 , 6 , 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - ヘブタノルー 4 - オギサー 4 , 8 - 4 ンターmーフエニレン PGI 2
1 5 - メナルー 2 , 5 , 6 , 7 , 1 9 , 2 0 - ヘキサノルー 4 - オキサ 4 , 8 - 4 ンターmーフエニレン PGI 2

15-14-2.5,8.7,20-4241

ルー4ーオキサー4、8ーインターmーフエニレ

PGI,

PGI,

ーオキサー4.8ーインターローフエニレンPGI, 15-15-1-201-1-2.5.6.7-ナトラノルー4ーオキサー4.8ーインターmー フエニレン PGI2 15-メナルー20a、20b-ジホモー2.5, 6.7-ナトラノルー4-オキサー4.8-4ン ターm-フエコレン PGI, 15-メナルー20a,20b,20e-トリホ モー2,5、6,1ーナトラノルーィーオキサー 4.8-インターm-フエコレンPGI. 15-1+~~20a.20b.20c,20d ーナトラホモー2 , 5 、 8 、 7 ーナトラノルー 4 ーオキサー4 。8 ーインター加ープエコレンPGI 2 15-17-20a, 20b, 20c, 20d. 200-ペンタホモー2.5,6.7ーナトラノ ルーリーオキサーリ , 8 ーインターmーフエニレ POI.

15-14-2.5.5.7-++>///

1 5 - メチルー2 0 a . 2 0 b . 2 0 e . 2 0 d .
2 0 e . 2 0 f - ヘキサホモー2 . 5 . 6 . 7 ナトラノルー4 - オキサー4 . 8 - インターmー
フエニレンPGI2
1 5 - メテルー2 0 a . 2 0 b . 2 0 c . 2 0 d .
2 0 e . 2 0 f . 2 0 g - ヘブタホモー2 . 5 .
6 . 7 - ナトラノルー4 - オキサー4 . 8 - インターmーフエニレンPGI2
1 5 - エテルー2 . 5 . 8 . 7 . 1 8 . 1 9 .
2 0 - ヘブタノルー4 - オキサー4 . 8 - インターmーフエニレンPGI2
1 5 - エテルー2 . 5 . 6 . 7 . 1 9 . 2 0 - ヘ
キサノルー4 - オキサー4 . 8 - インターmーフエニレンPGI2
1 5 - エテルー2 . 5 . 6 . 7 . 1 9 . 2 0 - ヘ
キサノルー4 - オキサー4 . 8 - インターmーフエニレンPGI2

ルー4ーオキサー4 , 8 ーインターmーフエニレ

15---

ーオキサー4.8-インターmーフエニレンPGI, 15-15-201-12-2.5.6.7-ナトラノルー4ーオキサー4 。8 ーインターロー フエニレン PGI, 15-エチルー20m,20b-ジホモー2.5. 6.7-ナトラノルー4ーオキサー4,8-イン ターmーフエユレン PGI。 15-xfn-20a,20b,20c-hj\* モー2.5,6,7ーナトラノルーイーオキサー 4.8-123-m-7x=V2PGI2 15-x+~-20a.20b,20c,20d ーナトラホモー2、5、8、7ーテトラノルー( ーオ中サー4 。8 ーインターm-フェニレンPGI, 15-x+~-20a,20b,20c,20d. 20a-ペンタホモー2.5.6.7-ナトラノ ルー4-オキサー4 、8 -インターm-フエニレ PGI2 15-x+~-20a.20b.20c.20d.

#### 特別昭62-265279 (20)

20 . . 20 ! - ヘキサホモー2 . 8 . 8 . 7 - ナトラノルー4 - オキサー4 . 8 - 1 ンターmーフエコレン PGI,

1 5 - エナル- 2 0 a . 2 0 b . 2 0 c . 2 0 d . 2 0 c . 2 0 d . 2 0 c . 2 0 d . 5 o c . 2 0 d . 2 0 c . 2 0 d . 5 o c . 2 0 d . 2 0 c . 2 0 d . 5 o c . 2 0 d . 2

並びにこれらのメナルエステル、エチルエステル、 ブナルエステル、イソプテルエステル、フェニル エステル、ペンジルエステル、フェネチルエステ ル、シクロペンテルエステル、シクロヘキシルエ ステル、シタロヘキシルメテルエステル、フリル メテルエステル、1ーカルポメトキシエステル、 フェナシルエステル、及びリープロモフエナシル エステル等の化合物を挙げることができる。

B-インターmーフエニレン PGI. 18-(2-2007エスル)2.5.8.7. 18,17,18,19,20-/ナノル-4-オキサー 4 . 8 ーインターm ーフエニレン PGI: 15-(8-0007222)-2,5,6,7, 16,17,18,19,20-/+/\*-4-オキサー4 、8 ーインターホーフエニレン PGI。 18.17,18,19,20-/ナノルー4-オキサー4.8 ーインターmーフエニレンPGI。 15-(1-70モフエニル)-2,5,8,7, 16.17.18.19.20-/+/ルー4-オキサー4 . 5 ーィンターmーフエニレンPGI。 18-(8-プロモフエニル)-2.5.6.7. 16.17.18,19,20-/+/~~4-オキサー4.8ーインターmーフエニレンPGI2 15-(4-70モフエニル)-1.5.6.7. 16,17,18,19,20-/ナノルー4-

オキサー4、8-1ンターm-フエニレンPGI<sub>2</sub>
15-(2-フルオロフエニル)-2、5、6、
7、16、17、18、19、20-ノナノルー
4-オキサー4、8-1ンターm-フエニレン
PGI。

1 5 - ( 8 - フルオロフエエル) - 2 , 5 , 6 ,
7 . 1 6 . 1 7 . 1 8 , 1 9 , 2 0 - ノナノル 4 - オキサー 4 , 8 - 1 ンターm - フエエレン
PGI2

1 5 - ( 4 - フルオロフエニル ) - 2 , 5 , 6 , 7 , 1 6 , 1 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - ノナノルー 4 - オキサー 4 , 8 - インターm - フエニレン PGI,

15-(2-メナルフエニル)-2,5,6,7.
16,17,18,19,20-ノナノル-4オキサー4,8-4ンターm-フエニレンPGI<sub>2</sub>
15-(3-メナルフエニル)-2,5,6,7,
16,17,18,19,20-ノナノル-4-

オキサー4、8 - インターm-フエニレンPGI<sub>2</sub>
1 8 - (4-メテルフエニル) - 2、5、6、7、
I 6、1 7、1 8、1 9、2 0 - ノナノル-4 オキサー4、8 - インターm-フエニレンPGI<sub>2</sub>
1 5 - (2-メトキンフエニル) - 2、5、6、
7、1 6、1 7、1 8、1 9、2 0 - ノナノル4-オキサー4、8 - インターm-フエニレン
PGI<sub>2</sub>

1 5 - ( 4 - メトキシフエコル ) - 2 . 5 . 6 . 7 . 1 6 . 1 7 . 1 8 . 1 9 . 2 0 - ノナノルー 4 - オキサー 4 . 8 - インターm - フェコレン PGI.

18-(4-=トロフエニル)-2.5.6.7.
16.17.18.19.20-/ナ/ル-4オキサー4.8-4ンターローフエニレンPGI2
15-(4-シア/フエニル)-2.5.6.7.
16.17.18.19.20-/ナ/ル-4オキサー4.8-4ンターエーフエニレンPGI.

#### 特開昭62-265279 (21)

15-(8-トリフルオロメテルフエニル)-2.
5.6.7.16,17,18,19,20-ノ
ナノルー4-オキサー4,8-1ンターm-フエ
ユレン PGI 2

1 5 - ( 4 - ト リフルオロメナルフエニル ) - 2 . 5 , 6 , 7 , 1 6 , 1 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - ノ ナノルー 4 - オキサー 4 , 8 - 4 ンターm - フエ エレン PGI。

1 5 - (2,4-ジクロロフエコル) - 2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノルー4-オキサー4,8-4ンターmーフエコレンPGI2

15-(3,4-ジクロロフエコル)-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサー4,8-1ンダーm-フエコレンPGI<sub>2</sub>

ルー 4 ーオキサー 4 , 8 ー インターm ー フエエレ u PGI  $_2$ 

1 6 - フエニルー 2 , 5 , 6 , 7 , 1 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - オクタノルー 4 - オキサー 4 , 8 -1 ンターm - フエニレン PGI,

1 6 - ( 2 - クロロフエニル ) - 2 , 5 , 6 , 7 , 1 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - オクタノルー 4 - オキ サー4 , 8 - 1 ンターm - フエニレン PGI 2

16-(3-2007142)-2,5,6,7,

17,18,19,20-オクタノルー4-オキサー4,8-4ンターm-フエニレンPGI.

16-(4-クロロフエニル) - 2,5,6,7,

\*17,18,19,20-オクタノルー4-オキサー4,8-1ンターm-フェニレンPGI。

16-(2-7047 $\pm 2$  $\nu)-2,5,6,7,$ 

17,18,19,20-オクタノル-4-オキサー4,8-1ンターm-フエニレンPGI2

16-(3-70モフェニル)-2,5,5,7,

17.18,19,20-10/8/8-4-24 サー4 、8-インターmーフエニレンPGI。 18-(4-70モフエニル)-2.5.6,7. 17.18.19,20-19212-4-14 サー4 , 8 ーインターm ーフエニレン PGI2 16~(2-7ルオロフエニル)-2,5,6, 7.17.18.19,20-20-20-4-オキサー 4 、8 ーインター加ーフエコレンPGI2 16~(8-712222)-2,5,6. 7、17,18,19,20-オクタノルー4-オキサー4、8-インターmーフエコレンPGI。 16-(4-7ルオロフエニル)-2,5,6. 7,17,18,19,20-19818-4-オキサー4、8-インターmーフェニレン PGI2 18-(2-14)-2.5.8.7. 17,18,19,20-2092224-4-24 サー4,8-インターローフエコレンPGI2 16-(8-メチルフエコル)-2,5,6,7,

17.18,19,20-404120-4-24 サー4.8-インターmーフエニレンPGI2 16-(4-メナルフエニル)-2,5,8,7, 17,18,19,20-405/20-4-3+ サー4.8-インターmーフエニレンPGI。 16-(2-114272222)-2.5.6. 7.17,18.19.20-オクタノルー4-オキサー4.8-インターローフエユレンPGI。 16-(4-11+272=2)-2,5,8. 7,17,18,19,20-オクタノルー4-オキサー4.8-インターmーフエニレンPGI2 17,18,19,20-101111-1-1-サー4.8-インターmーフエニレンPGI2 16-(4-27/7エニル)-2,5,6,7. 17.18,19.20-オクタノルーイーオ中 サー4.8-インターmーフエニレンPGI,

16-(3-トリフルオロメチルフエユル)-2.

#### 特開昭62-265279 (22)

5.6,7.19,18,19,20-+/g/ PGI, ルーミーオキサーミ、B - インターmーフエニレ 16-(4-トリフルオロメテルフエコル)~2. 5,6,7,17,18,19,20-オクタノ ルーリーオキサーリ 、B ーインターmーフエユレ PGI. 16-(2,4-9/007222)-2.5. 6,7,17,18,19,20-オタメノルー 4-オキサー4.8-4ンターm-フェニレン PGI. 16-(3.4-9/0077722)-2.8. 6 . 7 , 1 7 . 1 8 . 1 9 , 2 0 - オクタノルー 4 - オキサー 4 . 8 - インターm - フエエレン 16-(8,4-03+202=2)-2.8. 8、7、17、18、19、20-オタタノルー 4-オキサー ( , G - インターm - フエニレン

17-7-2-1-2, 5, 6, 7, 18, 19, 20-ヘプタノルーリーオキサー4,8-1ンタ - m - フエニレン PGI. 17-(2-/007142)-2,5,5,7, 18,19,20-ヘアタノルー4-オキサー4. 8-1ンターm-フエコレンPGI。 17-(3-/007エニル)-2,5,6,7. 18.19.20-~ アタノルーイーオキサーイ。 8-インターmーフエニレンPGI2 17-(4-9007222)-2.5.6.1. 18,18,20-~ 79/20-4-24-4-4. 8-インターmーフエニレンPGI。 17-(2-70モフエニル)-2.5.6.7. 18,19,20-~ アメノルー4-オキサー4. 8-1ンターローフエニレン.PGI, 17-(3-7-4714)-2,8,6,1, 18,19,20-078/20-4-249-4.

8-1ンターmーフエニレンPQI. 17-(4-プロモフエニル)-2.5.6.7. 18,19,20-079/20-4-24-4-4, 8-インターmーフエニレン PGI. 17-(2-ブルオロフエニル)-2.5.6. 7.18.19.20-ヘプタノルー4ーオキサー 4.8-1ンター加ーフエニレンPGI. 17-(8-フルポロフエユル)-2,5,6, 7.18.19,80-ヘプタノルー4-オキサ - 4 . 8 - インターmーフエニレンPGI。 17~(4ーフル☆ロフエニル)~2.8.5. 7.18.19.20-ヘプタノルー4ーオキサ - 4 , 8 - インターm-フエニレン PGI。 17-(2-34272=22)-2.8.6.7. 18.19.20-~ 78/22-4-2+4-4. B-インターmーフエニレンPGI. 17-(3-/+ルフエニル)-2.5.6.7. 18.19.20-ヘアメノルー4-オキサー4.

8-:インターm~フエエレンPGI。 17-(4-3+272222)-2.5.5.7. 18,19,20-~ 7/2/2-4-2+4-4. 8-1ンター加ーフエニレンPGI。 17-(2-31++272=2)-2.5.6. 7,18,19,20-ヘプタノルーリーオキサー 4.8-インター加ーフエヰレンPGI。 ゙ 1 7 − ( 4 − メトキシフエニル ) → 2 , 8 , 8 , 7.18,19,20-ヘプタノルー4ーオキサー 4.8-インターmーフエニレンPGI, 18,19,20-~ アダノルー4-オキサー4, 8-1ンメーローフエュレン PGI。 17-(4-27/7222)-2,5,8,7. 18,19,20-~ アメノル-4-オキサー4. 8-1ンターmーフエニレン PGI2 17-(3-トリフルオロメテルフエニル)-2, 5,6,7,18,19,20-ヘプタノルー4-

### 特開昭62-265279 (23)

t+t-4, 8-1y-m-7x-vyPGI $_2$ 17-(4-トリフルオロメチルフエニル)-2. 5,8,7,18,19,20-~ アダノルー4 ーオキサー4.8-インターホーフエニレンPGI。 17-(2.4-9/007x=2)-2.5. 6 . 7 . 1 8 , 1 9 . 2 0 - ヘプタノルー4 - オ キサー4 . 8 ーインターm ーフエコレン PGI。 17 - (3, 4 - 9) = 27 = 2, 55 . 7 . 1 8 . 1 9 . 2 0 ーヘプタノルームーオ キサー4.B ーインターmーフエニレン PG I。 17-(3.4-ジメナルフエコル)-2.5. 6 . 7 . 1 8 . 1 9 . 2 0 - ヘプタノルームーオ キサー4 . B - インターエーフェニレン PGI2 16.16-ジメナル-17-フエニルー2.5. 6.7,18,19,20-~ アメノルー4ーオ ヤサー4.8ァインターm-フエニレンPGI。 17-(2-クロロフエエル)-18.18-ジ メチルー2、5、6、7、18、19、20ーへ

アタノルー 4 - 太キサー 4 、8 - 4 ンターm-フ エニレン PGI<sub>2</sub> 1 7 - (3 - クロロフエニル) - 1 6 . 1 6 - ジ メナルー 2 、5 、6 、7 、1 8 、1 9 、2 0 - へ ブタノルー 4 - 太キサー 4 、8 - 4 ンターm-フ エニレン PGI<sub>2</sub> 1 7 - (4 - クロロフエニル) - 1 6 . 1 8 - ジ メナルー 2 、5 、5 、7 、1 8 、1 9 、2 0 - へ ブタノルー 4 - 太キサー 4 、8 - 4 ンターm-フ エニレン PGI<sub>2</sub> 1 7 - (2 - ブロモフエニル) - 1 6 、1 6 - ジ メナルー 2 、5 、6 、7 、1 8 、1 9 、2 0 - ヘ ブタノルー 4 - 太キサー 4 、8 - 4 ンターm-フ エニレン PGI<sub>2</sub> 1 7 - (2 - ブロモフエニル) - 1 6 、1 6 - ジ エニレン PGI<sub>2</sub>

17~(3~プロモフエニル)~16,16~ジ メナルー2,5,6,7,18,19,20~~ ブタノルー4~オキサー4,8~インタ~m~フ エコレンPGI<sub>2</sub>

1 7 - ( 4 - プロモフエエル ) - 1 6 . 1 6 - ジ メテル- 2 . 5 . 6 . 7 . 1 8 . 1 9 . 2 0 - ヘ ブタノル- 4 - オキサ- 4 . 8 - インターm - フ エニレン PG I 2

1 7-(2-フルオロフエユル)-16,16-ジメチル-2,5,6,7,18,19,20-ヘブタノル-4-オキサー4,8-4ンターm-フエニレンPGI,

1 7 - ( 3 - フルオロフエユル) - 1 8 . 1 6 -ジメナルー2 . 5 . 6 . 7 . 1 8 . 1 9 . 2 0 -ヘプタノルー4 - オキサー4 . 8 - インターm -フエニレンPGI 2

1 7-(4-フルオロフエニル)-1 6 , 1 8-ジメチル-2 , 5 , 6 , 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0-ベプタノル-4-オキサー4 , 8-インターmーフエニレンPGI 2

1 6 . 1 6 - ジメナル - 1 7 - (2 - メナルフェ ニル) - 2 , 5 , 6 , 7 . 1 8 . 1 9 , 2 0 - ヘ プタノルー4ーオキサー4 、B ーインターm ーフ エニレン PGI 。

1 6 . 1 6 - ジメチルー 1 7 ~ ( 3 - メチルフエ ニル) - 2 . 5 . 6 . 7 . 1 8 . 1 9 . 2 0 - ヘ プタノルー 4 - オキサー 4 . 8 - 4 ンターm - フ エコレン PGI :

16,16-ジメナル-17-(4-メナルフエ ニル)-2,5,6,7,18,19,20-ヘ ブタノル-4-オキサー4,8-4ンターm-フ エニレンPGI<sub>2</sub>

16.16-ジメチル-17-(2-メトキシフエニル)-2.5.6.7.18.19.20-ヘブダノル-4-オキサー4.8.-インターm-フエニレンPGI:

1 8 . 1 6 - ジメチルー 1 7 - ( 4 - メトキシフエニル ) - 2 . 5 . 8 . 7 . 1 8 . 1 9 . 2 0 - ヘブタノルー 4 - オキサー 4 . 8 - 4 ンターmーフエエレン PGI 2

# 特開昭62-265279 (24)

16.16-ジメチル-17-(4-エトロフエ コル)-2.5.6.7.18,19,20-ヘ プタノル-4-オキサー4.8-1ンダー加ーフ エコレンPGI:

1 7-(4-シアノフエコル)-1 6,16-ジメナル-2,5,6,7,18,19,20-ヘブタノル-4-オキサー4,8-4ンターm-フエコレンPGI。

1 7-(3-19 フルオロメナルフエユル) -16, 16-9メナル-2, 5, 6, 7, 18. 19,  $20-{\sim}$  アメノル-4 - オキサ-4, 8 -19 -1

1 7 - ( 4 - トリフルオロメチルフエエル) - 1 8 , 1 8 - ジメナルー 2 , 8 , 6 , 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - ヘブタノルー 4 - オキサー 4 , 8 - 1 ンターm - フエエレン PGI 2

1 7-(2,4-ジクロロフエエル)-16... 16-ジメナル-2,5.6,7.18.19. 2 0 - ヘプタノルー 4 - オキサー 4 、8 - インタ - m - フエニレン PGI、

17-(3.4-ジタロロフエエル)-16. 15-ジメナル-2.5,6,7,18.19, 20-ヘプタノル-4-オキサ-4,8-4ンタ -m-フエニレンPGI,

16.18-ジメテル-17-(3,4-ジメテルフエエル)-2,5,6,7,18,19.
20-ヘブタノル-4-オキサー4.8-インターローフエエレンPGI<sub>2</sub>

18-フエニルー2.5.6.7.19.20-ヘキサノルー4ーオ中サー4.8-4ンターmー フエニレンPGI<sub>2</sub>

16.16-ジメナル-18-フェニル-2,5.6.7.19,20-ヘキサノル-4-オキサー4.8-インターm-フェニレンPGI<sub>2</sub>
19-フェニル-2.5.6.7.20-ベンタ
ノル-4-オキサー4.8-4ンターm-フェニ

#### vvPGI.

1 6 . 1 6 - ジメナルー 1 9 - フエエルー 2 . 5 . 6 . 7 . 2 0 - ベンタノルー 4 - オキサー 4 . 8 - インターm - フエエレン PGI 2

2 0 - フェニルー 2 . 5 . 8 . 1 - テトラノルー 4 - オキサー 4 . 8 - 1 ンターm - フェニレン PGI 2

並びにこれらのメナルエステル、エチルエステル、 ブナルエステル、イソプナルエステル、フェコル エステル。ペンジルエステル、フェネチルエステ ル・シクロペンテルエステル、シクロヘキシルエ ステル、シクロヘキシルメナルエステル、フリル メテルエステル、1 - カルポメトキシエステル、 フェナシルエステル及びカープロモフエナシルエメ テル等の化合物を挙げることができる。 (以下余白) R<sub>3</sub> が - 2 - R<sub>7</sub> である場合について列配すると 1 5 - シクロプロピル - 2, 5, 6, 7, 1, 6, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ノナノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フエニレン PG I<sub>8</sub>

1 5 - シクロプテル - 2.5.6.7.1 6.1 7.1 8.1 9. 2 0 - ノナノル - 4 - オキサ - 4.8 - インターm - フエエレン PG Is

1 5 - シクロペンチル - 2.5.6, 7, 1 6, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ノナノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フエニレン PG I<sub>8</sub>

15-(2-メチルシクロペンテル)-2.5.6.7.
16.17.18.19.20-ノナノル-4-オギサー
4.8-インターカーフエニレン PGI.

1 5 - (3 - メテルシクロ ペンテル) - 2,5,6,7, 1 6,1 7,1 8,1 9,2 0 - ノナノル - 4 - オキサ -4,8 - インター m - フエニレン PG [a

1 6 - ( 2.5 - ジメテルシクロペンチル ) - 2.5. 6.7,1 6.1 7,1 8.1 9,2 0 - ノナノル - 4 - オキ

## 特開昭62-265279 (25)

15-(3.4-ツメテルシクロペンテル) - 2.5. 6.7,16.17.18,19,20-ノナノル-4-オキ サ-4.8-インターm-フエコレンPGIs 15-シクロヘキシル-2.5,6,7,16.17,18, 19.20-ノナノル-4-オキサ-4.8-インタ -m-フエコレンPGIs

サー 4.8 - インターm - フエニレン PG !:

1 5 - ( 3 - メチルシクロヘキシル ) - 2, 5, 6, 7, 1 6, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ノナノル - 4 - オキサー 4, 8, - インターm - フエニレン PG I: 1 5 - ( 3 - エチルシクロ ヘキシル ) - 2, 5, 6, 7, 1 6, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ノナノル - 4 - オキサ

1 5 - ( 3 - プロピルシクロヘキシル ) - 2,5,6,7,1 6,1 7,1 8,1 9,2 0 - ノナノル - 4 - オキサ - 4,8 - インク - m - フエニレン PG Is

- 4, 8, - インタ・m - フエニレン PG I:

1 6 - ( 3 - アチルシクロヘキシル ) - 2,5,6,7, 1 6,1 7,1 8,1 9,2 0 - ノナノル - 4 - オキサー

4.8 - インターm - フエニレン PG 1: 15-(3,3-ジメチルシクロヘキシル)-2.5. 6.7.16.17.18.19:20 - ノナノル・4 - オキ サー 4.8 - インターm-フエニレン PG Is 15-(2,6.-ジメチルシクロヘキシル)-2.5. 6, 7, 1 6, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - / ナノル - 4 - オキ サー4.8 -インターm-フエニレン PG [g 15-(2,4,6,-トリメナルシクロヘキシル)-2, 5, 6, 7, 1 6, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ノナノル - 4 -オキサ・4.8 -インタ・m~フエニレン PG I:: 15-シクロオクチル-2.5,6,7,16,17,18, 19,20-ノナノル-4-オキサ-4.8-インタ - m - フエニレン PG 👣 15-シクロドデシル-2.5,6.7,16,17.18. 19.20-/ナノル・4-オキサー4.8-インタ - m - フエニレン PG [e

1 8 - シクロプロピル - 2, 5, 6, 7, 1 7, 1 8, 1 9.

m - フエニレン PG la

1 6 - シクロプチル - 2, 5, 6, 7, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - オクタノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インターm -フエニレン PG Is

1 6 - シクロペンテル - 2, 5, 6, 7, 1 7, 1 8, 1 9,
2 0 - オクタノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インチ m - フエニレン PG I<sub>8</sub>

1 6 - ( 2 - メチルシクロペンチル ) - 2, 5, 6, 7, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - オクタノル・4 - オキサ - 4, 8 - インターm - フエニレン PG Is

1 6 - ( 3 - メチルソクロペンチル )-2, 5, 6, 7, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - オクタノル - 4 - オキサー 4, 8 - インチーローフエニレン PG [s

1 6 - ( 2.5, - ジメチルンクロ ペンチル ) - 2, 5, 6, 7, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - オクタノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インターm - フエエレン PG Is

1 6 - ( 3,4 - ジメチルシクロペンチル ) - 2,5, 6,7,1 7,1 8,1 9,2 0 - オクタノル - 4 - オキサ

- 4.8 - 1 2 # - m - 7 # = V PG I: 16-シクロペンチル-16-メチル-2.5.6.7. 18.19,20 - ヘプタノル - 4 - オキサ - 4.8 -インチェ丽・フエニレン PG I: 16-メナル-16-(2-メナルシクロペンチ ル) - 2,5,6,7,18,19,20 - ヘプメノルー 4 -オキサー 4.8. - インターm - フエニレン PG Iz 16-メチル-16-(3-メチルシクロペンチ ル) - 2.5.6.7.1 8.1 9.2 0 - ヘプタノルー4-オキサ - 4.8 -インターm ~ フエニレン PG [: 15-(2,5-ジメテルシクロペンテル)-2,5. 6.7.18.19.20 - ヘプタノル - 4 - オキサー4. 8 - インターm-フエニレン PG 1: 16-メテル・16-(3.4-ジメテルシクロペ ンチル) - 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘプタノルー 4 - オキサ - 4, 8 - インタ・m - フエニレン PG () 16-シクロヘキシル-2,5,6,7,17,18,19,

# 特開昭62-265279 (26)

m - フエニレン PG I:

1 6 - (3 - メテルシクロヘキシル) - 2.5, 6, 7, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - オクタノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インターローフエニレンPOI, 1 6 - (3 - エテルシクロヘキシル) - 2.5, 6, 7, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - オクタノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インターm - フエニレンPOI,

1 6 - (3 - プロピルシクロヘキシル) - 2,5,6,7,17,18,19,20 - オクタノル・4 - オキサー4,8 - インターm - フエニレン PG I:

1 6 - (3 - アテルシクロヘキシル) - 2,5,6,7, 1 7.1 8.1 9,2 0 - オクタノル - 4 - オキサー 4, 8 - インター m - フエニレン PG!

1 6 - (3,3 - ジメナルシクロヘキシル) - 2,5,6,7,17,18,19,20 - オクタノル - 4 - オキサ
- 4,8 - インターm - フエエレン PG Io

1 6 - ( 2,6 - ジメテルシクロヘキシル ) - 2,5, 6,7,1 7,1 8,1 9,2 0 - オクタノル - 4 - オキサ 16-(2.4.6-トリメナルシクロへキシル)2.5.6.7.17,18,19,20-オクタノルー4-オ
キサー4.8-インターm-フエエレンPGIs
16-シクロヘキシルー16-メテルー2.5.6.7,
18.19,20-ヘアタノルー4-オキサー4.8インターm-フエユレンPGIs
16-メナルー16-(3-メナルシクロヘキシル)-2.5.6.7,18.19,20-ヘアタノルー4オキサー4.8-インターm-フエニレンPGIs
16-メナルー16-(3-エナルシクロヘキシル)
-2.5.6.7.18,19,20-ヘアタノルー4-オキ
サー4.8-インターm-フエニレンPGIs
16-メナルー16-(3-アロビルシクロヘキシル)
-2.5.6.7.18,19,20-ヘアタノルー4

- 4.8 -インターローフエニレン PG !a

オキサー 4.8 - インターm - フエニレン PG Ia

1 6 - メテル - 1 6 - (・3.3 - ジメテルンクロへ
キシル) - 2.5.6.7.1 8.1 9.2 0 - ヘアタノルー
4 - オキサー 4.8 - インターm - フエニレン PG Ia
1 8 - メテル - 1 6 - ( 2.6 - ジメテルンクロへ
キシル) - 2.5.6.7.1 8.1 9.2 0 - ヘアタノルー
4 - オキサー 4.8 - インターm - フエニレン PG Ia
1 6 - メテルー 1 6 - ( 2.4.6 - トリメテルシクロへ
ロヘキシル) - 2.5.6.7.1 8.1 9.2 0 - ヘアタノ
レー 4 - オキサー 4.8 - インターm - フエニレン
PG Ia

16-シクロヘプチル-2,5,6,7,17,18,19,20 -オクタノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエコレンPGI:

1 6 - シクロオクチル - 2, 5, 6, 7, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - オクタノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インター m - フエニレン PG Is

16-シクロドデシル-2,5,6,7,17,18,19

20-オクタノル-4-オキサ-4,8-インター m-フエニレン PG!。

16-メナル-16-(3-アナルシクロヘキシ

ル) = 2,5,6,7,1 8,1 9,2 0 -ヘナタノル = 4 =

17-シクロプロピルー 2.5.6.7.18.19.20 -ヘプタノルー 4-オキサー 4.8 -インターローフ エエレン PG Is

17-シクロプテル-2,5,6,7,18,19,20-ヘ プタノル-4-オキサ-4,8-インターカーフエ エレンPGIs

17-シタロペンテル-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノル-4-オキサ-4,8-インタニm-フェニレンPGI:

1 7 - (2 - メテルシタコ ペンチル) - 2.5.6.7. 1 8.1 9.2 0 - ヘアタノル - 4 - オキャー4.8 -インターの - フエエレン PG I:

1 7 - ( 3 - メテルシクロペンテル ) - 2,5,6,7, 1 8,1 9,2 0 - ヘデタノル - 4 - オキサ - 4,8 -インターm - フエユレン PG Is

17-(2.5-シメナルシクロペンテル)-2.5.

# 特開昭62-265279 (27)

6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘプタノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インターm - フエニレン PGI:

1 7 - ( 3,4 - ジメナルシクロベンチル ) - 2,5, 6,7,1 8,1 9,2 0 - ヘプタノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フエニレン PG [<sub>2</sub>

17 - シクロペンチル-16 - メチル-2.5.6.7. 18.19.20 - ヘプタノル-4 - オキサー4.8 -インタ-m - フエニレン PG I:

1 6 - メナル - 1 7 - (2 - メナルシクロペンチル) - 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘプタノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インターm - フエニレン PG Is
1 6 - メナル - 1 7 - (3 - メナルシクロペンチル) - 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘプタノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インターm - フエニレン PG Is
1 6 - メナル - 1 7 - (2, 5 - ジメナルシクロペンテル) - 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘプタノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インターm - フエニレン PG Is
1 6 - メナル - 1 7 - (3, 4 - ジメテルシクロペ

ンナル) - 2.5.6.7,18,19,20 - ヘデタノル - 4 - オキサ - 4.8 - インタ - m - フエニレン PGI:
17 - シクロペンナル - 16,16 - ジメナル - 2.
5.6,7,18,19,20 - ヘプタノル - 4 - オキサ - 4.8 - インタ - m - フエニレン PGI:

1 6, 1 6 - ジメナル - 1 7 - (2 - メナルシクロペンナル) - 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘプタノル・4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フエニレン
PGIs

1 6.1 6 - ジメテル - 1 7 - ( 3 - メテルシクロ ペンテル ) - 2.5.6.7.1 8.1 9.2 0 - ヘプタノル - 4 - オキサ - 4.8 - インターm - フエニレン PG [1

1 6.1 6 - ジメナル - 1 7 - ( 2.6. - ジメチルシ クロペンテル ) - 2.5.6.7.1 8.1 9.2 0 - ヘプタ ノル - 4 - オキサ - 4.8 - インタ - m - フェニレ ンPG 1.

16.16-21+22-17-(3.4-21+22

クロペンチル) - 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘアタ ノル- 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フエニレ ン PG I:

17-シクロペンチル-17-メチル-2.5,6,7, 19,20-ヘキサノル-4-オキサ-4,8-イン ターm-フエニレンPG t<sub>8</sub>

1 7 - メチル- 1 7 - (2 - メチルシクロペンチル) - 2,5,6,7,19,20 - ヘキサノル - 4 - オキサ- 4,8 - インターm - フエニレン PGIs

1 7 - メナル - 1 7 - ( 3 - メナルシクロペンチル ) - 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フエニレン PG !z

1 7 - メチル- 1 7 - (2.5 - ソメチルシクロペンチル) - 2.5.6.7.1 9.2 0 - ヘキサノル- 4 - オキサ - 4.8 - インターm-フエニレン PO!a
1 7 - メチル- 1 7 - (3.4 - ジメチルシクロペンテル) - 2.5.6.7.1 9.2 0 - ヘキサノル- 4 -

オキサー 4.8 - インターm - フエニレン PG [:

1 7 - シクロヘキシル - 2,5,6,7,1 & 1 9,2 0 - ヘプタノル - 4 - オキサ - 4,8 - インター m - フエニレン PG Ia

17-(3-メナルンクロヘキシル)-2.5.6.7. 18.19.20-ヘプタノル-4-オキサ-4.8-インタ-m-フエニレンPGI<sub>8</sub>

1 7 - ( 3 - エテルシクロヘキシル ) - 2,5,6,7, 1 8,1 9,2 0 - ヘプタノル - 4 - オキサ - 4,8 -インターm - フエニレン PG I:

17-(3-プロピルシクロヘキシル)-2.5.6. 7.18.19.20-ヘプタノル-4-オキサ-4.8 -インタ-m-フエニレンPGI<sub>1</sub>

1 7 - ( 3 - プチルシクロヘキシル ) - 2.5.6.7. 1 8.1 9.2 0 - ヘデタノル - 4 - オキサ - 4.8 -インタ - m - フエニレン PG I:

1 7 - (3,3 - ジメチルシクロヘキシル) - 2,5,6,7,1 8,1 9,2 0 - ヘプタノル - 4 - オキサ - 4,8 - インタ・m - フエニレン PG 1;

## 特開昭62-265279 (28)

6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 -ヘアメノルー4-オキサー 4, 8-インターm-フエニレン PG! 17-(2,4,6-トリメナルシクロヘキシル)-2,5,6,7,18,19,20 - ヘプタノル・4 - ホャサ - 4,8 - インチーm - フエニレン PG [] 17-シクロヘキシル-16-メチル-2,5,6,7, 18,19,20 - ヘプタノル - 4 - オキサ - 4,8 -インターm-フエユレン PG [g 16-メナル-17-(3-メナルシクロヘキシ ル) - 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘプタノル - 4 -オキサー4.8-インターホーフエユレンPGI. 17‐(3‐エナルシクロヘキシル)‐16‐ょ ナルー 2,5,6,7,1 8,1 9,20 - ヘアメノルー4-オキサー4.8-インターm-フエエレンPG1 16-メナル・17-(3-プロピルシクロヘキ シル) - 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘプタノルー 4

17-シクロヘキシル-16,16-ジメテル-2,
5,6,7,18,19,20-ヘプタノル-4-オキサー
4,8-インターm-フエエレンPG!:
16,16-ジメテル-17-(3-メテルシクロ
ヘキシル)-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノル

- 4 - オキサー 4, 8 - インタ - m - フエニレン PG Is

- オキサー 4.8 - インターm - フエニレン PG I:

17 - (3 - エナルシクロヘキシル) - 16,16 - ジメナル - 2,5,6,7,18,19,20 - ヘプタノル - 4 - オキサ - 4,8 - インターn - フエニレン PGI:

1 6,1 6 - ソメナル - 1 7 - ( 3 - プロピルシクロヘキシル ) - 2,5,6,7,1 8,1 9,2 0 - ヘプメノル - 4 - オキサ - 4,8 - インター m - フエニレンPG Is

17-(3-プチルシクロヘキシル)-16,16
- ジメチル-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノル
- 4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレン
PGI:

1 6.1 6 - ジメナル- 1 7 ~ ( 3.3 ~ ジメナルシ クロヘキシル ) - 2.5, 6.7, 1 8.1 9.2 0 - ヘプタ ノル- 4 - オキサー 4.8 ~ インターm - フエニレ ン PG I: 1 6.1 6 - ジメナル - 1 7 - ( 2.6 - ジメナルシ クロヘキシル ) - 2.5.6.7,1 8.1 9.2 0 - ヘデタ ノル - 4 - オキサ - 4.8 - インタ - m - フエニレ ン PG I<sub>1</sub>

1 6, 1 6 - ジメチル - 1 7 - ( 2, 4, 6, - トリメチルシクロヘキシル ) - 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘプタノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PC lg

1 7 - シクロヘキシル-1 7 - メナル - 2,5,6,7, 1 9,2 0 - ヘキサノル - 4 - オキサ - 4,8 - イン タ-n - フエニレン PG I<sub>8</sub>

17-メナル-17-(3-メナルシクロヘキシル)-2,5,6,7,19,20-ヘキサノル-4-オキサ-4,8-1ンタ-m-フエユレンPGI<sub>2</sub>

17-(3-エチルシクロヘキシル)-17-メ チル-2,5,6,7,19,20-ヘキサノル-4-オキ サ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI<sub>2</sub>

17・メテル・17-(3-プロピルシクロヘキ

#### 特開昭62-265279 (29)

シル) - 2, 5, 6, 7, 1, 9, 2 0 - ヘキサノル・4-オ キサー 4,8 - インタ・m - フエニレン PG ls 17-(3-アナルシクロヘキシル)-17-メ ナルー 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 ~ ヘキサノルー 4 - オキ サー4.8-インターm-フエニレンPGI: 11-メチル・11-(3,3-ジメチルシクロへ ヤシル) - 2,5,6,7,19,20 - ヘキサノル-4-オキサー4.8-インターm-フエニレンPGI: 11-メテル-11-(2,6-ジメテルシクロへ キシル) - 2.5.6.7.19.20 - ヘキサノル・4-オキサー4,8-インターm-フエニレンPG!。 17-メチル-17-(2.4.6-トリメチルシク ロヘキシル) - 2.5.6.7.1 9.2 0 - ヘキサノル -4 - オキサー 4,8 - インターm - フエニレン PG!s 17-シクロヘプチル-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノルー4~オキサー 4,8 -インタ・n-フ エニレン PG I:

17-シクロオクチル-2,5,6,7,18,19,20-

18-(3.4-ジメチルシクロペンチル)-2.5.

インターmーフエニレン PG I:

6.7,19,20 - ヘキサノル - 4 - オキサ - 4.8 -

6.7,19,20 - ~ + + / N - 4 - x + + - 4.8 -インターm - フエニレン PG I. 18-シクロペンナル-16-メチル-2.5,6,7, 19,20-ヘキサノル・4・オキサ・4.8・イン ターm-フエニレン PG [: 16-メチル-18-(2-メチルシクロペンチ ル) - 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル - 4 - オキ サー 4.8 -インターm - フエニレン PG 1: 16-メテル-18-(3-メテルシクロペンチ ル) - 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル - 4 - オキ サー 4, 8 ーインターm-フエニレン PG I: 16-17-18-(2.5-217-22-2 ンナル) - 2.5.6.7.1 9.2 0 - ヘキサノル - 4 -オキサー4.8 - インターm - フエニレン PG I: 16-メナル-18-(3,4-ジメナルシクロペ ンチル) - 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル - 4 -オキサー 4.8 - インターm-フエニレン PG I: 18-シクロペンチル-16,18-ジメチル-2, 5. 6. 7. 1 9. 2 0 - ヘキサノル - 4 - オキサ - 4. 8 ーインタ・mーフエニレン PG is 16.16-ジメナル・18-(2-メナルシクロ ペンナル) - 2.5.6.7.1 9.20 - ヘキサノルー 4 - オキサー 4.8 - インターm - フエニレン PG ta 16.16-ジメナル-18-(3-メチルシクロ ペンテル ) - 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル - 4 - オキサ - 4.8 - インチ - m - フエニレン PG [g 16.16-ジメナル-18-(2.5-ジメナルシ クロペンテル ) - 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル - 4 - オキサ - 4,8 - インタ - m - フエニレン PG Is 16.16-ジメナル-18-(3,4-ジメチルシ クロペンテル) - 2. 5. 6. 7. 1 9. 2 0 - ヘキサノル - 4 - オキサ - 4.8 - インタ - m - フエニレン PG I. 18-シクロペンチル-17,17-ジメチル-2.

5. 6. 7. 1 9. 2 0 - ヘキサノル - 4 - オキサー 4. 8

#### 特開昭62-265279 (30)

17.17-ジメチル-18-(2-メチルンクロペンチル)-2.5.6.7.19.20-ヘキサノル-4-オキサ-4.8-インタ-m-フエニレン PGI<sub>8</sub>17.17-ジメチル-18-(3-メチルシクロペンテル)-2.5.6.7.19.20-ヘキサノル-4-オキサ-4.8-インタ-m-フエニレン PGI<sub>8</sub>17.17-ジメチル-18-(2.5-ジメチルシクロペンテル)-2.5.6.7.19.20-ヘキサノル

- インターm - フエニレン PG I.

1 7.1 7 - ジメチル - 1 8 - ( 3.4 - ジメチルシ クロペンテル ) - 2.5,6.7,1 9,2 0 - ヘキサノル - 4 - オキサ - 4.8 - インタ - m - フエニレン PG!s

- 4 - x + y - 4.8 - 1 > 2 - m - 7 x = V >

PGI:

I 8 - シクロヘキシル - 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PG Is

18-(24,6-)リメナルシクロヘキシル)-2. 5. 6. 7. 1 9. 2 0 - ヘ + サノル - 4 - オ + サ - 4. 8 - インターm-フエニレン PG Is 18-220~+2~-16-3+~-2567. 19.20-ヘキサノル・4-オキサ・4.8-イン チーn - フエニレン PG I. 16-17-18-(3-17-17-18-) ル) - 2.5.6.7,19,20 - ヘキサノル - 4 - オキ サー 4.8 -インターm-ラエコレン PG ta 18-(3-エナルシクロヘキシル)-16-メ ナルー 2. 5. 6. 7. 1 9. 2 0 - ヘキサノルー 4 - オキ サー 4,8 - インターm-フエエレン PG [: 16-メナル-18-(3-アロピルシクロヘキ シル) - 2.5.6.7.19,20 - ヘキサノル - 4 - オ キサー4.8 - インターm - フエニレン PG I: 18-(3-アチルシクロヘキシル)-16-メ ナルー 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノルー 4 - オキ サー 4.8 - インターm - フエユレン PG 1:

18-(3-メテルシクロヘキシル)-2.5.6.7. 19.20 - ヘキサノル - 4 - オキサ - 4.8 - イン ターm-フエニレン PG (a 18-(3-エナルシクロヘキシル)-2.5.6.7. 19.20 - ヘキサノル・4 - オキサ・4.8 - イン ターm-フエニレン PG I₂ 18-(3-プロピルシクロヘキシル)-2.5.6. 7.19.20-ヘキサノル・4-オキサ・4.8-イ ンターm-フエニレン PGI: 18-(3-プナルシクロヘキシル)-2,5,6,7, 19.20 - ヘキサノル・4-オキサー4.8 - イン チーローフエニレン PQ I: 18-(3,3-ジメチルシクロヘキシル)-2,5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル - 4 - オキサー 4, 8 -インチ・m・フエニレンPGIs 18-(2,6-ジメテルシクロヘキシル)-2.5. 6.7,19.20 - ヘキサノル - 4 - オキサ - 4.8 -

インターm - フエニレン PG Is

16-メチル-18-(3,3-ジメチルシクロへ キシル) - 2.5.6.7.1 9.2 0 - ヘキサノル - 4 -オキサー 4.8 - インターローフエニレン PG Ia 16-17-09-18-(2,6-21-22-20-0 キシル) - 2.5.6.7.19.20 - ヘキサノル - 4 -オキサー4.8-インターm-フェユレンPGI: 16-メテル-18-(246-トリメテルシク ロヘキシル) - 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノルー 4-オキサー4.8-インターm-フエニレンPGI。 18-シクロヘキシル-16.16-ジメチル-2. 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インターn - フエニレン PC L 16.16 - ジメナル - 18 - (3 - メチルシクロ ヘキシル) - 2, 5, 8, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル - 4 - オキサ - 4,8 - インターm - フエニレン PGIo 18-(3-エナルシクロヘキシル)-16.16 - ジメテル - 2 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル - 4 ーオギサー 4.8 - インターm-フエニレン PGIs

## 特開昭62-265279 (31)

1 6.16 - ジメチル - 18 - (3 - プロピルシクロヘキシル) - 2.5.6.7.19.20 - ヘキサノル - 4 - オキサ - 4.8 - インターm - フエニレン PGI<sub>1</sub>
18 - (3 - プチルシクロヘキシル) - 16.16
- ジメチル - 2.5.6.7.19.20 - ヘキサノル - 4
- オキサ - 4.8 - インターm - フエニレン PGI<sub>2</sub>
16.16 - ジメチル - 18 - (3.3 - ジメチルシクロヘキシル) - 2.5.6.7.19.20 - ヘキサノル
- 4 - オキサ - 4.8 - インターm - フエニレン
PGI<sub>2</sub>

1 6, 1 6 - ジメチル - 1 8 - ( 2, 6 - ジメチルシ クロヘキシル ) - 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インターm - フエエレン PG I:

1 6, 1 6 - ジメチル - 1 8 - ( 2, 4, 6 - トリメチ ルシクロヘキシル ) - 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサ ノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フエニレ ンPG[]

#### PG I

1 7.1 7 - ジメチル - 1 8 - ( 2.6 - ジメチルン
クロヘキシル ) - 2.5.6.7.1 9.2 0 - ヘキサノル
- 4 - オキサ - 4.8 - インターm - フエニレン
PG1s

17,17-ジメナル・18-(2,4,6-トリメナルシクロヘキシル)-2,5,6,7,19,20-ヘキサノル-4-オキサ-4,8-インターm-フエニレンPGI:

19-シクロペンナル-2,5.6.7,20-ペンタノル-4-オキサ-4.8-インタ \_ m - フエニレン PG[a

19-(2-メナルシクロペンチル) - 2.5.6.7. 20-ペンタノル-4-オキサ-4.8-インター m-フエニレン PG li

19-(3-メチルシクロペンチル)-2,5,6,7, 20-ペンタノル-4-オキサ-4,8-インター m-フエニレン PG!s 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル - 4 - オキサ - 4, 8
- インター m - フェニレン PG [ 1
1 7, 1 7 - ジメナル - 1 8 - ( 3 - メナルンクロ
ヘキシル) - 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル - 4
- オキサ - 4, 8 - インター m - フェニレン PG [ 1
1 8 - ( 3 - エナルシクロヘキシル) - 1 7, 1 7
- ジメナル - 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル - 4
- オキサ - 4, 8 - インター m - フェニレン PG [ 1
1 7, 1 7 - ジメナル - 1 8 - ( 3 - プロピルシク
ロヘキシル) - 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル 4 - オキサ - 4, 8 - インター m - フェニレン PG [ 1
1 8 - ( 3 - プナルシクロヘキシル) - 1 7, 1 7
- ジメナル - 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル - 4
- オキサ - 4, 8 - インター m - フェニレン PG [ 1

18 - 90

1 9 - ( 2.5 - ジメナルシクロベンナル ) - 2.5. 6.7,20 - ベンタノル - 4 - オキサ - 4.8 - イン ターm - フエニレン PG [:

17,17-ジメナル・18-(3.3-ジメチルシ

クロヘキシル) - 2,5,6,7,19,20 - ヘキサノル

- 4 - オキサ・4.8 - インタ・ロ・フエニレン

19-(3,4-ジメナルンクロペンチル)-2.5. 6.7.20-ペンタノル-4-オキサ-4,8-4ン 4-m-7エニレン PGI。

1 9 - シクロペンチル - 1 6 - メチル - 2.5.6.7. 2 0 - ペンタノル - 4 - オキサ - 4.8 - インター m - フエニレン PG [:

1 6 - メナル - 1 9 - ( 2 - メナルシクロペンチル ) - 2, 5, 6, 7, 2 0 - ペンタノル - 4 - オキサ - 4,8 - インタ - m - フエニレン PGI:

1 6 - メチル - 1 9 - ( 3 - メチルシクロペンチル) - 2,5,6,7,2 0 - ペンタノル - 4 - オキサー4,8 - インターm - フエニレン PG 1s

1 6 - メテル - 1 9 - ( 2.5 - ジメチルシクロペンチル) - 2.5.6.7.20 - ペンタノル - 4 - オキサ - 4.8 - インターm - フエニレン PG I<sub>2</sub>

# 特開昭62-265279 (32)

16-メナル-19-(3,4-ジメナルシクロペ ンナル)-2.5.6.7.20-ペンタノル-4-オキ サー4.8 -インターmーフエニレン PG!a 19-シクロペンテル-16,16-ジメテル-2, 5, 6, 7, 2 0 - ペンタノル - 4 - オキサ - 4, 8 - イ ンターmーフエニレン PC I: 16.16-ジメテル-19-(2-メテルシクロ ペンナル) - 2,5,6,7,20 - ペンタノル- 4 - オ キサー 4.8 -インターm-フエニレン PG I: 16,18-ジメナル-19-(3-メナルシクロ ペンナル) - 25,67,20 - ペンタノル・4ーオ ササー4.8-インターm-フエニレンPG1: 16.16-21+22-19-(2,5-21+22 クロペンテル ) - 2.5, 6, 7, 2 0 - ペンタノル - 4 -オキサー4.8-インターm-フエニレンPG!。 16.16-21+22-(3.4-21+22 クロペンナル) - 2, 5, 6, 7, 2 0 - ペンタノル - 4 - オキサ・4.8 - インターm-フエニレン PG [g

19-20-42+2-17,17-23+2-2 5, 6, 7, 2 0 - ペンタノル - 4 - オキサ - 4, 8 - イ ンターm-フエニレンPG 1: 17.17 - ジメチル・19 - (2 - メチルシクロ ペンチル ) - 2, 5, 6, 7, 2 0 - ペンタノル - 4 - オ ササー 4,8-インターn-フエニレン PG 1: 17,17-ジメテル-19-(3-メテルシクロ ペンテル) - 2.5,6,7,20-ペンタノル-4-オ キサー4.8-インターm-フエニレンPGIs 17.17-ジメナル-19-(2:5-ジメチルシ クロペンナル ) - 2.5.6.7.20 - ペンタノル - 4 -オキサー4.8 -インターローフエニレンPG1, 17,17-21+22-19-(3,4-21+22 クロペンナル) - 2,5,6,7,20 - ペンタノル - 4 - オキサー 4, 8 - インターm-フエニレン PQI: 19-シクロヘキシル-2,5,6,7,20-ペンタノ ル・4 - オキサ・4.8 - インターm - フエニレン PG Is

19-(3-メテルシクロヘキシル)-2,5,6.7, 20-ペンタノル・4-オキサー4.8-インター m - フエニレン PC L

19-(3-エテルシクロへキシル)-2,5.6,7, 20-ペンタブル・4-オキサ・4.8-インター m - フエニレン PG (\*

7.20-ペンタノル-4-オキサ-4.8-インタ - n - フエニレン PG L

19~(3-プチルシクロヘキシル)~2.5.6.7. 20-42911-4-244-48-429m - フエニレン PG la

6.7,20-ペンタノル-4-オキサー4.8-イン ターm-フエニレン PG I:

19 - (2.6 - 9) + N + 9 + 9 + 9 + 10 - 2.56.7.20-ペンタノル-4-オキサー4.8-イン ∮-m-フエユレン PQ l₂

19-(24.6-トリメナルシクロヘキシル)-2, 5, 6, 7, 2 0 - ペンタノル - 4 - オキサ - 4, 8 -インターm - フエユレン PG la 19-シクロヘキシル-16-メナル-2.5.6.7. 20-42111-4-1445-4.8-421m - フエエレン PG [: 16-1+ル-19-(3-1+ルシクロヘキシ ル) - 2.5, 6.7, 20 - ペンタノル - 4 - オキサー 4,8 - インターm - フエニレン PG I: 19-(3-エナルシクロヘキシル)-16-メ

テルー 2, 5, 6, 7, 2 0 - ペンタノル - 4 - オキサー 4.8 - インターm - フエニレン PG [g

16-メナル-19-(3-プロピルシクロヘキ シル) - 2,5,6,7,20 - ペンタノル - 4 - メキサ - 4.8 - インターホーフエニレン PG [a

19-(3-プチルシクロヘキシル)-16-メ **ナルー 2.5.8.7.20 - ペンタノルー 4 - オキサー** 4,8-125-m-7エニレン PG [:

# 特開昭62-265279 (33)

1 6 - メテル - 1 9 - ( 3.3 - ジメテルシクロヘキシル) - 2.5.6.7.20 - ペンタノル - 4 - オキサー 4.8 - インターm - フェニレン PG I<sub>1</sub>
1 6 - メテル - 1 9 - ( 2.6 - ジメテルシクロヘキシル) - 2.5.6.7.20 - ペンタノル - 4 - オキサー 4.8 - インターm - フェニレン PG I<sub>2</sub>
1 6 - メテル - 1 9 - ( 2.4.6. - トリメテルンクロヘキシル) - 2.5.6.7.20 - ペンタノル - 4 - オキサー 4.8 - インターm - フェニレン PG I<sub>2</sub>
1 9 - シクロヘキシル - 1 6.16 - ジメテル - 2.5.6.7.20 - ペンタノル - 4 - オキサー 4.8 - インターm - フェニレン PG I<sub>2</sub>
1 9 - シクロヘキシル - 1 6.16 - ジメテル - 2.5.6.7.20 - ペンタノル - 4 - オキサー 4.8 - インターm - フェニレン PG I<sub>2</sub>

キサー 4.8 - インターm - フエニレン PG I: 19 - (3 - エチルシクロヘキシル) - 16.16

キサー 4.8 – インターm-フエニレン PG []

- ジメチル - 2, 5, 6, 7, 2 0 - ペンタノル - 4 - オ

ロヘキシル) - 2.5, 6.7, 20 - ペンタノル - 4 - オキサ - 4.8 - インター m - フエニレン PG I<sub>1</sub>
19 - (3 - プチルシクロヘキシル) - 16.16
- ジメチル - 2.5, 6.7, 20 - ペンタノル - 4 - オキサ - 4.8 - インター m - フエニレン PG I<sub>2</sub>
16.16 - ジメチル - 19 - (3.3 - ジメチルシクロヘキシル) - 2.5, 6.7, 20 - ペンタノル - 4
- オキサ - 4.8 - インター m - フエニレン PG I<sub>2</sub>
16.16 - ジメチル - 19 - (2.6 - ジメチルシクロヘキシル) - 2.5, 6.7, 20 - ペンタノル - 4
- オキサ - 4.8 - インター m - フエニレン PG I<sub>2</sub>
16.16 - ジメチル - 19 - (2.4, 6, - トリメチルシクロヘキシル) - 2.5, 6.7, 20 - ペンタノル - 4
- オキサ - 4.8 - インター m - フエニレン PG I<sub>3</sub>

16.16-ジメチル-19-(3-プロピルシク

19-シクロヘキシル-17,17-ジメナル-2, 5,6,7,20-ペンタノル-4-オキサ-4,8-イ

ンターm-フエニレン PG [:

17.17 - リメナル - 19 - (3 - メナルシクロ ヘキシル) - 2.5,6,7,20 - ペンタノル・4ーオ キサー 4,8 - インターm-フエニレン PG [g 19-(3-エナルシクロヘキシル)-17,17 - ジメチル - 2, 5, 6, 7, 2 0 - ペンタノル - 4 - オ キサー 4,8 -インターm-フエニレン PG I: 17.17-シメナル・19-(3-プロピルシク ロヘキシル) - 2,5,6,7,20 - ペンタノル - 4 -オキサー 4,8 - インターm-フエニレン PO [g 19-(3-プチルシクロヘキシル)-17,17 - ジメチルー 2, 5, 6, 7, 2 0 ーペンタノルー 4 ーオ ササー 4,8 - インターm - フエエレン PG Is 17.17-シメナル-19-(3.3-シメナルシ クロヘキシル) - 2.5,6.7,20 - ペンタノル - 4 - オキサー 4,8 -インター m - フエニレン PG I: 17,17-ジメナル-19-(2.6-ジメナルシ クロヘキシル) - 2, 5, 6, 7, 2 0 - ペンタノル - 4 - オキサ - 4.8 - インタ - m - フエニレン PG I:
1 7,1 7 - ジメチル - 1 9 - ( 2.4.6 - トリメチルシクロヘキシル ) - 2,5,6,7,2 0 - ペンタノル
- 4 - オキサ - 4.8 - インタ - m - フエニレン
PG I:

並びにこれらのメナルエステル、エテルエステル、アナルエステル、イソプチルエステル、フェニルエステル、ペンソルエステル、フェネテルエステル、シクロペンチルエステル、シクロペキシルエステル、シクロペキシルメチルエステル、フリルメナルエステル、1-カルポメトキシエステル、フェナシルエステル、及びョープロモフェナンルエステルを挙げることができる。

 $R_s$  が $C_t R_{2t}$ -0- $R_s$  である場合について列記すると

2.5.6.7,1 9.2 0 - ヘキサノル - 4.1 7 - ジオキサ - 4.8 - インターm - フエニレン PG12
2.5.6.7,2 0 - ペンタノル - 4.1 7 - ジオキサー

# 特開昭62-265279 (34)

4.8 - インターm-フエニレン PG Is

2, 5, 6, 7. - テトラノル - 4, 1 7 - ジオキサ - 4, 8 -インタ - n - フエニレン PG I:

2 0 a - ホモ - 2.5, 6.7 - テトラノル - 4.1 7 - ジオキサ - 4.8 - インター m - フェニレン PG Is
2 0 a , 2 0 b - ジホモ - 2.5, 6.7 - テトラノル
- 4.1 7 - ジオキサ - 4.8 - インター m - フェニレン PG Is

20 a . 20 b . 20 c - トリホモ - 2.5.6.7 -ナトラノル - 4.1 7 - ジオキサ - 4.8 - インター m - フエニレン PG ta

1 6.1 6 - ジメテルー 2.5, 6.7, 1 9, 2 0 - ヘキサ ノルー 4.1 7 - ジオキサー 4.8 - インターm - フ エニレン PG [a

1 8.1 6 - ジメチルー 2.5.6.7.2 0 - ペンタノル - 4.1 7 - ジオキサー 4.8 - インター m - フエニ レンPG I:

1 8 1 8 - リメナルー 2 5 6 7 - ナトラノルー 4

1 7 - ジオキサ - 4.8 - インタ - m - フエニレン PC !s

1 6.1 6 - ジメチル - 2 0 a - ホモ - 2,5.6,7 - テトラノル - 4.1 7 - ジオキサ - 4,8 - インターm - フエニレン PG [3

1 6.1.6 - ジメテル - 2 0 a , 2 0 b - ジホモ - 2.5, 6.7 - テトラノル - 4.1 7 - ジオキサ - 4.8 - インターm - フエニレン PG (.

1 6.1 6 - ジメナル - 2 0 a , 2 0 b , 2 0 c -トリホモー 2.5.6.7 - テトラノル - 4.1 7 - ジオ キサー 4.8 - インターm - フエニレン PG!a

18-メテル-2,5,6,7,20-ペンタノル-4, 17-ジオキサー4,8-インターm-フエニレン PGIs

1 8 - メナル - 2.5, 6, 7 - ナトラノル - 4, 1 7 - ジオキサ - 4, 8 - インタ - m - フエニレン PG Iz 1 8, 1 8 - ジメナル - 2, 5, 6, 7, 2 0 - ペンタノル - 4, 1 7 - ジオキサ - 4, 8 - インタ - m - フエニ

レンPGI:

1 6, 1 6, 1 8 - トリメナル - 2, 5, 6, 7, 2 0 - ペン タノル - 4, 1 7 - ジオキサ - 4, 8 - インター m -フエコレン PG Iq

1 6.1 6.1 8 - トリメナル - 2.5.6.7 - テトラノ ル - 4.1 7 - ジオギサ - 4.8 - インター m - フエ ニレン PG!s

1 6.1 6.1 8.1 8 - ナトラメナル - 2,5.6,7,2 0
- ペンタノル - 4.1 7 - ジオキサ - 4.8 - インタ
- m - フエニレン PG!

2, 5, 6, 7, 2 0 - ペンタノル - 4, 1 8 - ジオキサー 4, 8 - インター m - フエニレン PG I:

2, 5, 6, 7 - テトラノル - 4, 1 8 - ジオキサ - 4, 8 - インタ - m - フエニレン PG I:

20 \* - ホモ - 2.5.6.7 - テトラノル - 4.18 -ジオササ - 4.8 - インチ - m - フエニレン PG [] 20 \* , 20 b - ジホモ - 2.5.6.7 - テトラノル - 4.18 - ジオキサ - 4.8 - インタ - m - フエニ レンPGI:

20 a , 20 b , 20 c - トリホモ - 2,5,6,7 -テトラノル - 4,1 8 - ジオキサ - 4,8 - インター m - フエニレン PG 1:

201,205,200,200,20d-テトラホモー
2,5,6,7-テトラノル-4,18-ジオキサー4,8
-1ンターローフエニレン PG []

1 6.1 6 - ジメテルー 2.5, 6, 7, 2 0 - ペンタノル - 4.1 8 - ジオキサー 4, 8 - インター m - フェニ レン PG!a

1 6, 1 6 - ジメテル - 2, 5, 6, 7 - テトラノル - 4, 1 8 - ジオキサ - 4, 8 - インター m - フエニレン PG Is

1 6.1 6 - ジメテル - 2 0 a - ホモ - 2.5.6.7 -テトラノル - 4.1 8 - ジオヤサ - 4.8 - インター m - フエユレン PG Ta

1 6.1 6 - ジメチルー 2 0 a , 2 0 b - ジホモー 2.5.6.7 - テトラノルー 4.18 - ジオキサー 4.8

#### 特開昭 62-265279 (35)

- インターm - フエニレン PG I.

1 6, 1 6 - ジメナル - 2 0 a , 2 0 b , 2 0 c -トリホモ - 2, 5, 6, 7 - テトラノル - 4, 1 8 - ジオ キサ - 4, 8 - インチ - m - フエニレン PG lz

1 6, 1 6 - ソメナル - 2 0 a , 2 0 b , 2 0 c ,
2 0 d - テトラホモ - 2, 5, 6, 7 - テトラノル - 4,
1 8 - ソオキサ - 4, 8 - インターm - フエニレン
PG!

2, 5, 6, 7 - テトラノル - 4, 1 9 - ジオキサ - 4, 8 - インタ - m - フエニレン PG I:

2 0 = -ホモ - 2, 5, 6. 7 - テトラノル - 4, 1 9 -ジオキサ - 4, 8 - インタ - m - フエニレン PG Ia 2 0 = , 2 0 b - ジホモ - 2, 5, 6, 7 - テトラノル - 4, 1 9 - ジオキサ - 4, 8 - インタ - m - フエニ レン PG Ia

1 6.1 6 - ジメチル - 2.5.6.7 - テトラノル - 4. .1 9 - ジオキサ - 4.8 - インターローフエニレン PG I:

ヘプタノル - 4,17 - ジオキサ - 4,8 - インター m - フエニレン PGI:

1 7 - ( 2 - メチルシクロペンテル) - 2.5,6,7, 1 8.1 9,2 0 - ヘアタノル - 4,1 7 - ジオキサー 4.8 - インターm - フエニレン PGI:

1.7 - (3 - メチルシクロペンチル) - 2.5,6.7, 18,19,20 - ヘデタノル - 4,17 - ジオキサー 4.8 - インターm - フエニレン PG [g

1 7 - ( 2,5 - ジメチルシクロペンチル ) - 2,5, 6,7,1 8,1 9,2 0 - ヘアタノル - 4,1 7 - ジオキ サ - 4,8 - インターm - フエニレン PGI

1 7 - ( 3.4 - ジメナルシクロペンナル ) - 2.5, 6, 7, 1 8.1 9, 2 0 - ヘプタノル - 4, 1 7 - ジオキ サ - 4, 8 - インタ・m - フエニレン PG [\*

1 7 - シクロヘキシル - 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 -ヘプタノル - 4, 1 7 - ジオキサ - 4, 8 - インタ m - フエニレン PG {a

17-(4-メチルシクロヘキシル)-2,5,6,7

1 6.1 6 - ジメチル - 2 0 m - ホモ - 2.5.6.7 - テトラノル - 4.1 9 - ジオキサ - 4.8 - インターm - フエニレン PG I:

1 6.1 6 - ジメチル - 2 0 a . 2 0 b - ジホモ - 2, 5, 6, 7 - テトラノル - 4, 1 9 - ジオキサ - 4, 8 - インタ - m - フエエレン PG I<sub>4</sub>

20 a - 水モ- 2, 5, 6, 7 - テトラノル- 4, 20 -ジオキサ- 4, 8 - インター m - フエニレン PG Is 20 a , 20 b - ジホモ- 2, 5, 6, 7 - テトラノル - 4, 20 - ジオキサ- 4, 8 - インター m - フエニ レン PG Is

1 6.1 6 - ジメチル - 2 0 a - ホモ - 2, 5, 6, 7 - ナトラノル - 4, 2 0 - ジオキサ - 4, 8 - インターm - フエニレン PG Ia

1 6.1 6 - ジメチル - 2 0 a , 2 0 b - ジホモ 2, 5, 6, 7 - テトラノル - 4, 2 0 - ジオギサ - 4, 8
- インターm - フエニレン PG 1:

17-シクロペンチル-2.5.6.7.18.19.20-

1 8:1 9,2 0 - ヘプタノル - 4.1 7 - ジオキサー 4,8 - インター m - フエニレン PGIs

1 7 - ( 4 - エチルシクロヘキシル ) - 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘプタノル - 4, 1 7 - ジオキサー 4, 8 - インターm - フエエレン PG I,

17-(4-プロピルンクロヘキシル)-2.5.6.
7.18.19,20-ヘプタノル-4.17-ジオキサ
-4.8-インターm-フエニレンPGIs

17-(4-プテルシクロヘキシル) - 2,5,6,7, 18,19,20-ヘプタノル-4,17-ジオキサ-4,8-インターm-フエニレンPGI:

17-(4,4-ジメナルシクロヘキシル)-2.5. 6.7,18,19,20-ヘプタノル-4,17-ジオキサ-4.8-インタ-m-フエニレンPCI

1 7 - ( 2.6 - ジメチルシクロヘキシル ) - 2.5, 6.7,18.19,20 - ヘプタノル - 4,17 - ジオキサー 4.8 - インターm - フエエレン PG I:

17-(2,4,6-トリメテルシクロヘキシル)-

# 特閒昭62-265279 (36)

2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘプタノル - 4, 1 7 - ツ オキサー4.8 -インターm-フエニレンPG Ia 17-2004252-16.16-2152-2 5. 6. 7. 1 8. 1 9. 2 0 -ヘプタノル - 4. 1 7 - シオ キサー 4, 8 -インターm-フエニレン PG I: 17-(2-メテルシクロペンチル)-16,16

- シメチルー 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘデタノル - 4.17 - ジオマサー 4.8 - インター ローフエニ VYPGI.

17-(3-メテルンクロペンチル)-16,16 - ジメナル - 2.5.6.7,18.19,20 - ヘプメノル - 4.17 - ソオペヤー 4.8 - インターm - フエニ VY PGI

17-(2.5-ジメチルシタロペンチル)-16. 16-ジメナルー 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘナメ ノル・4.17-ジオキサー4.8-インターm-フ エニレン PG I:

17-(3,4-ツメテルシクロペンチル)-18.

17-(4-アテルシクロヘキシル)-16.16 - ジメチルー 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘプタノル - 4.17 - ジオウサー 4.8 - インターm - フエニ

17-(4.4-ジメテルシクロヘキシル)-16. 16-ジメナルー 2, 5, 6, 7, 18, 19, 20-ヘナメ ノルー 4.17 - ジオやサー 4.8 - インターm-フ エエレン PG i:

17-(2.6.-ジメテルシクロヘキシル)-16. 16-ジメチルー 2.5.6.7.18.19.20 - ヘナタ ノルー4.17ージホマサー4.8ーインチーm-フ エニレン PC!:

17~(2,4.6-トリメチルシクロヘキシル)-1 6, 1 6 - ジメチルー 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘ r = 7 r = 4, r- フエニレン PG is

17-フェニル - 2.5.6.7.1 8.1 9.2 0 -ヘプタ ノル・4.11・ジオやサー4.8・インターm・フ

16-ジメチルー 2, 5, 6, 7, 18.19, 20 -ヘアタ ノル・4.17 - ジオキサー 4.8 - インターm-フ エニレン PG 1:

17-シクロヘキシル-16.16-ジメチル-2. 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘアタノル - 4, 1 7 - ジオ キサー 4.8 - インターm - フエニレン PG [: 11-(4-メテルシクロヘキシル)-16.18 - ジメナル - 2.5.6.7.1 8.1 9.2 0 - ヘアタノル - 4.17 - ジオキサー 4.8 - インターm - フェニ VY PG Is

17-(4-エテルシクロヘキシル)-16,16 - ジメナル - 2.5.6.7.1 8.1 9.2 0 - ヘプタノル - 4,17-ジオキサー 4.8 -インターm-フエニ VY PG Is

17-(4-プロピルシクロヘキシル)-16,16 - ジメチルー 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘナメノル - 4.17 - ジオキサ - 4.8 - インタ - m - フエニ VY PG I.

エニレン PGI: 17-(2-クロロフエニル)-2,5,6,7,18. 19,20-ヘプタノル・4,17-シオキサー4.8 -インターn-フエエレン PG I: 17-(3-クロロフエエル)-2,5,6,7,18, 1.9,20-ヘプタノル - 4.17 - ジオキサ - 4.8 -インタ・n - フエニレン PC is 11-(4-クロロフエニル)-2,5,6,7,18, 19.20 - ヘプタノルー4.17 - ジオキサー4.8 -インターm-フエニレン PG 1: 17-(・2-プロモフエニル)-2,5,8,7,18, 19,20-~ アタノル・4,17-ジオキサー4,8 ーインターm-フエニレン PG Is 17-(3-プロモフエコル)-2,5,6,7,18 19.20-ヘプタノルー4.17-ジオキサー4.8 -インターm-フエニレン PG (: 17-(4-プロモフエニル)-2,5,6,7,18,

19,20-ヘプタノル・4,17・ジオキサー4,8

### 特開昭62-265279 (37)

- インターm - フエニレン PG l;
1 7 - ( 2 - フルオロフエニル ) - 2, 5, 6, 7, 1 8,
1 9, 2 0 - ヘプタノル - 4, 1 7 - ジオキサー 4, 8
- インターm - フエニレン PG l;

1 7 - ( 3 - フルオロフエニル ) - 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘプタノル - 4, 1 7 - ジオキサ - 4, 8 - インターm - フエニレン PG [ 2

1 7 - ( 4 - フルオロフエニル ) - 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘプタノル - 4, 1 7 - ジオキサ - 4, 8 - インターm - フエニレン PQ t<sub>2</sub>

1 7 - ( 2 - メチルフエニル ) - 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘアタノル - 4, 1 7 - ジオキサ - 4, 8 - インタ - m - フエニレン PG I<sub>2</sub>

1 7 - (3 - メナルフエニル) - 2,5,6,7,1 8, 1 9,2 0 - ヘプタノル - 4,1 7 - ジオキサ - 4,8 - インタ - m - フエニレン PG!:

1 7 - ( 4 - メテルフエニル ) - 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘプタノル - 4, 1 7 - ジオヰサ - 4, 8 1 7 - (2 - メトキシフエニル) - 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘプタノル - 4, 1 7 - ジオキサー 4, 8

-インターmーフエニレン PG [:

ーインターm-フエニレン PGI:

1 7 - ( 4 - メトキシフエニル ) - 2.5, 6, 7, 1 8. 1 9, 2 0 - ヘプタノル - 4, 1 7 - ジオキサ - 4, 8 - インタ - m - フエニレン PG [2

1 7 - (3 - トリフルオロメチルフエニル) - 2. 5.6.7.1 8.1 9.2 0 - ヘプタノル - 4.1 7 - ジオ キサ - 4.8 - インタ - m - フエニレン PG 1:

1 7 - ( 4 - トリフルオロメチルフエニル ) - 2. 5. 6. 7. 1 8. 1 9. 2 0 - ヘプタノル - 4. 1 7 - ジオキサ - 4. 8 - インタ・m - フエニレン PG 「a

18-フェニル-2,5,6,7,19,20-ヘキサノル
-4,18-ジオキサ-4,8-インターm-フェエ
・
レンPG[

1 8 - ( 2 - クロロフエニル ) - 2.5.6.7,19. 2 0 - ヘキサノル - 4.18 - ジオキサ - 4.8 - イ

ンターm-フエニレン PG!

1 8 - ( 3 - クロロフエニル ) - 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘササノル - 4, 1 8 - ジオキサ - 4, 8 - インターm - フエニレン PG I:

18-(4-クロロフエニル)-2.5,6,7,19, 20-ヘキサノル-4.18-ジオキサ-4.8-イ ンタ-m-フエニレン PG [:

1 8 - ( 2 - プロモフエニル ) - 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル - 4, 1 8 - ジオキサ - 4, 8 - インターm - フエニレン PG!<sub>2</sub>

18-(3-プロモフエニル)-2,5,6,7,19, 20-ヘキサノル-4,18-ジオキサ-4,8-インタ-m-フエニレンPG[:

1 8 - ( 4 - プロモフエニル ) - 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル - 4, 1 8 - ジオキサ - 4, 8 - インタ - m - フエニレン PG [1

18-(2-フルオロフエニル) - 2.5.6.7,19, 20-ヘキサノル-4.18-ジオキサ-4.8-1 ンチーm-フエニレン PG i:

18-(3-フルオロフエニル)-2,5,6,7,19, 20-ヘキサノル-4,18-ジオキサ-4,8-イ ンタ-m-フエニレンPGI2

18-(4-フルオロフエニル) - 2,5,6,7,19, 20-ヘキサノル-4,18-ジオキサ-4,8-イ ンタ-m-フエニレンPGI<sub>8</sub>

18-(2-メチルフエニル)-2,5,6,7,19, 20-ヘキサノル-4,18-ジオキサ-4,8-イ ンタ-m-フエニレンPG[

1 8 ~ ( 3 ~ メチルフエニル ) ~ 2, 5, 6, 7, 1 9. 2 0 ~ ヘキサノル ~ 4, 1 8 ~ ジォキサ ~ 4, 8 ~ イ ンターm~フエニレン PG [ ]

18-(4-メチルフエニル)-2.5.6.7.19. 20-ヘキサノル-4.18-ジオキサー4.8-インメ-m-フエニレンPGI:

18-(2-メトキシフエニル)-2.5.6.7.19. 20-ヘキサノル-4.18-ジオキサ-4.8-イ

# 特開昭62-265279 (38)

ンターm-フエニレン PG I:

18-(4-メトキシフエニル)-2.5,6,7,19, 20-ヘキサノル-4,18-ジオキサー4,8-インタ-m-フエニレンPOIs

1 8 - ( 3 - トリフルオロメチルフエニル ) - 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル - 4, 1 8 - ジオキサ - 4, 8 - インター m - フエニレン PG!:

18-(4-トリフルオロメチルフエニル)-2. 5,6.7,19,20-ヘキサノル-4,18-ジオキサ -4.8-インタ-m-フエニレンPG[a

1 9 - フェニル - 2 5 6 7, 2 0 - ペンタノ ル - 4, 1 9 - ジオキサ - 4, 8 - インタ - m - フエニレン PG Is

2 0 - フエエル - 2, 5, 6, 7 - ナトラノル - 4, 2 0
- ジオキサ - 4, 8 - インターm - フエエレン PGI:
1 6, 1 6 - ジメテル - 1 7 - フエニル - 2, 5, 6, 7,
1 8, 1 9, 2 0 - ヘプタノル - 4, 1 7 - ジオキサー
4, 8 - インターm - フエニレン PGI:

1 7 - ジオキサ - 4 8 - インター m - フエニレン PG (s

17-(4-プロモフエニル)-16,16-ジメ チル-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノル-4, 17-ジオキサ-4,8-インターm-フエニレン PG!:

1 7 - ( 2 - フルオロフエニル ) - 1 6, 1 6 - ジ メチル - 2.5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘデタノル - 4, 1 7 - ジオキサ - 4, 8 - インターm - フエニレン PG 1:

1 7 - ( 3 - フルオロフエニル ) - 1 6.1 8 - ジ メチル - 2.5.6.7.1 8.1 9.2 0 - ヘプタノル - 4. 1 7 - ジオキサ - 4.8 - インタ - m - フエニレン PG I:

1 7 - ( 4 - フルオロフエニル ) - 1 6.1 6 - ジ メチル - 2.5.6.7.1 8.1 9.2 0 - ヘプタノル - 4. 1 7 - ジオキサ - 4.8 - インタ - m - フエニレン PG!: 1 7 - ( 2 - クロロフエニル ) - 1 6.1 6 - ジメチル- 2.5.6.7,1 8.1 9.2 0 - ヘデタノル - 4.1 7 - ジオキサ - 4.8 - インターローフエニレンPG Iz

17-(3-クロワフエニル)-16,16-ジメ ナル-2,5,6,7,18,19,20-ヘアタノル-4, 17-ジオキサ-4,8-インタ-m-フエニレン PGIo

17 - (4 - クロロフエニル) - 16,16 - ジメ ナル-2,5,6,7,18,19,20 - ヘプタノル-4, 17 - ジオキサ-4,8 - インターm - フエニレン PGI:

1 7 - ( 2 - プロモフエエル ) - 1 6,16 - ジメ チル - 2,5,6,7,18,19,20 - ヘプタノル - 4, 17 - ジオキサ - 4,8 - インタ - m - フエニレン PGI:

17-(3-プロモフエニル)-16,16-ジメ ナル-2.5,6.7.18,19,20-ヘアタノル-4,

1 6, 1 6 - ジメナル - 1 7 - ( 2 - メテルフエコル) - 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘプタノル - 4,

1 7 - ジオキサ - 4, 8 - インター m - フエニレン
PG [:

1 6.16 - ジメチル - 1 7 - (3 - メチルフェニル) - 2.5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘアタノル - 4, 1 7 - ジオキサ - 4, 8 - インター m - フェニレン PG Is

1 6.1 6 ~ ジメテル - 1 7 ~ ( 4 - メテルフエニル) ~ 2.5.6.7,1 8.1 9.2 0 ~ ヘアタノル - 4.1 7 ~ ジオキサ - 4.8 ~ インターm - フエニレンPG 1.

1 6.1 6 - ジメナル - 1 7 - ( 2 - メトキシフエニル ) - 2.5, 6.7, 1 8.1 9, 2 0 - ヘプタノル - 4.1 7 - ジオキサ - 4.8 - インター n - フエニレンPG!:

1 6.1 6 - ジメチル - 1 7 - ( 4 - メトキシフェ エル ) - 2.5.6.7.1 8.1 9.2 0 - ヘアタノル - 4.

#### 特開昭62-265279 (39)

1 7 - ジオキサ - 4,8 - インターm - フエニレン PG!a

1 7 - (3 - トリフルオロメチルフエニル) 1 6, 1 6 - ジメチル- 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘ
プタノル - 4, 1 7 - ジオキサ - 4, 8 - インター m
- フエニレン PG [2

1 7 - ( 4 - トリフルオロメチルフエニル ) 1 6.1 6 - ジメテル - 2.5, 6, 7, 1 8.1 9, 2 0 - ヘ
プタノル - 4, 1 7 - ジオキサ - 4, 8 - インターm
- フエニレン PG Iz

1 6.16- ツメチル-18-フェニル-2.5.6.7. 1 9.20-ヘキサノル-4.18-ツオキサ-4.8 -インタ-m-フエニレン PG 1:

18-(2-クロロフエニル)-16,16-ジメ チル-2,5,6,7,19,20-ヘキサノル-4,18-ジオキサ-4,8-インタ・m-フエニレンPGI<sub>8</sub> 18-(3-クロロフエニル)-16,16-ジメ チル-2,5,6,7,19,20-ヘキサノル-4,18-

プオキサー4.8 - インターm - フエニレン PG i, 18-(4-クロロフエニル)-16,16-ジメ サル-2.5.6.7.19.20-ヘキサノル-4.18-ジオキサー 4.8 - インター m - フエニレン PG I. 18-(2-プロモフエエル)-16.16-ジメ ナルー 2.5.6.7.1 9.2 0 -ヘキサノルー 4.1 8 -ジオキサー 4.8 - インター m - フエニレン PC (e 18-(3-プロモフエニル)-16.16-ジメ チルー 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノルー 4, 1 8 -ソオキサー 4.8 - インターm - フエニレン PG ! 2 18-(4-プロモフエニル)-16.16-ジメ ナルー 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル - 4, 1 8 -ジオキサー 4.8 - インター m - フエニレン PG l<sub>3</sub> 18-(2-フルオロフエニル)-16.16-ジ メナルー 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノルー 4, 1 8 - ジオキサー 4, 8 - インターm - フエニレン PGI: 18-(3-フルオロフエニル)-16.16-ジ メチル-2.5.6.7.19.20-ヘキサノル-4.18

- ジオキサー 4,8 - インターm・フエニレン PGI:  $18-(4-7\nu \pm 0.713\nu)-16.16-9$ メナルー 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノルー 4, 1 8 - ジオキサー 4.8 - インターm-フエニレン PG[g 16,16-214-18-(2-14-17-1-ル)-2,5,6,7,19,20-ヘキサノル-4,18-ジオキサー 4.8 ーインターm-フエエレン PG is 16.16- リメチルー18-(3-メチルフエニ ル ) - 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル - 4, 1 8 -ジオキサー 4.8 - インターm - フエニレン PG I: ル)-2.5.6.7.19.20-ヘキサノル-4.18-ジオキサー 4.8 -インターm-フエニレン PGI: 16,16-217~~18-(2-11407~ ニル) - 2, 5, 6, 7, 1 9, 20 - ヘキサノル - 4, 1 8 - ジオキサー 4.8 - インターm - フエニレン PG [: 1 6.1 6 - ジメテルー 1 8 - ( 4 - メトキシフエ

ニル) - 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル - 4, 1 8

- ジオキサ - 4.8 - インタ・m - フエニレン PGI:
18 - (3 - トリフルオロメチルフエニル) 16.18 - ジメテル - 2.5.6.7.19.20 - ヘキサ
ノル - 4.18 - ジオキサ - 4.8 - インタ・m - フ
エニレン PGI:

18-(4-トリフルオロメテルフエニル)16,16-ジメテル-2,5,6,7,19,20-ヘキサノル-4,18-ジオキサー4,8-インタ-m-フエニレンPGI:

1 6,16 - ジメチル - 19 - フェニル - 2,5,6,7, 2 0 - ペンタノル - 4,19 - ジオキサ - 4,8 - インタ - m - フェニレン PG!:

1 6.1 6 - ジメナル - 2 0 - フェニル - 2.5.6.7
- テトラノル - 4.2 0 - ジオキサ - 4.8 - インタ
- m - フェニレン PC!

並びにこれらのメテルエステル、エチルエステル、プテルエステル、イソプチルエステル、フェニルエステル、ペンジルエステル、フェネチルエ

## 特開昭62-265279 (40)

ステル、シタロペンチルエステル、シクロヘキシルエステル、シクロヘキシルメテルエステル、フリルメテルエステル、1 - カルポメトキシエステル、フエナシルエステル、及びp - プロモフエナシルエステル等を挙げることができる。

(以下汆白)

 $R_3$  が $-C_1 H_{21}-C = C - R_8$  である場合について列記すると、

2.5.6.7.-テトラノル - 1 8.1 8.1 9.1 9 - テトラ アヒドロー 4 - オキサ - 4.8 - インターm - フェ ニレン PGI:

20 a - ホモ- 2, 5, 6, 7 - テトラノル- 18, 18, 19, 19 - テトラアヒドロ - 4 - オキサ - 4, 8 -インタ - m - フエエレン PGI:

20 a , 20 b - ジホモ - 2.5.6.7 - テトラノル
- 1 8.1 8.1 9.1 9 - テトラアヒ Pロ - 4 - オキ
サ - 4.8 - インタ - m - フエニレン PGI:

20a, 20b, 20c-トリホモ~ 25.6.7 - テトラノル 18.18.19.19 - テトラデヒドロ - 4 - オキサ -4.8 - インター m - フエエレン PGIs

20 a , 20 b , 20 a , 20 d - テトラホモー
2.5, 6, 7 - テトラノル - 18, 18, 19, 19 - テト
ラアヒドロ - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フ
エニレン PGIs

20 s , 20 b , 20 c , 20 d , 20 · - ペン タホモ - 2,5,6,7 - テトラノル - 1 8,1 8,1 9,19 - テトラデヒドロ - 4 - オキサ - 4,8 - インター m - フエニレン PG I:

1 6 - メナル - 2, 5, 6, 7 - テトラノル - 1 8, 1 8, 1 9, 1 9 - テトラアヒドロ - 4 - オキサ - 4, 8 -インタ - m - フエニレン PGIs

1 8 - メテル - 2 0 a - ホモ - 2 5 6 7 - テトラ ノル - 1 8 1 8 1 9 1 9 - テトラアヒドロ - 4 -オキサ - 4 8 - インタ - m - フエユレン PG Is 1 6 - メテル - 2 0 a , 2 0 a - ジホモ - 2 5 6, 7 - テトラノル - 1 8 1 8 1 9 1 9 - テトラアヒ ドロ - 4 - オキサ - 4 8 - インタ - m - フエニレ

1 6 - メナル - 2 0 a , 2 0 b , 2 0 c - トリホモ - 2.5, 6.7 - テトラノル - 1 8.1 8.1 9.1 9 - テトラアヒドロ - 4 - オキサ - 4.8 - インターm - フエエレン PG Is

1 6 - メナル - 2 0 a , 2 0 b , 2 0 c , 2 0 d - テトラホモ - 2.5, 6, 7 - テトラノル - 1 8, 1 8, 1 9, 1 9 - テトラデヒドロ - 4 - オキサ - 4, 8 - インチ - m - フエニレン PGI:

1 6 - メテル・2 0 a , 2 0 b , 2 0 c , 2 0 d ,
2 0 a - ペンタホモ・ 2, 5, 6, 7 - テトラノル - 18,
1 8, 1 9, 1 9 - テトラデヒドロ・ 4 - オキサ - 4, 8
- インタ・ホーフエニレン PG Ia

1 6,1 6 - ジメテル- 2,5,6,7 - テトラノル-18, 1 8,1 9,1 9 - テトラアヒドロ- 4 - オキサ - 4,8 - インターエーフエニレン PG I:

1 6.1 6 - ジメチル- 2 0 a ~ ホモ- 2, 5, 6, 7 - ナトラノル- 1 8.1 8.1 9, 1 9 - ナトラアヒドロ
- 4 - オキサ- 4, 8 - インター m - フエュレン
PG Ia

1 6.1 6 - ジメナル - 2 0 m , 2 0 m - ジホモー
2 5 6.7 - テトラノル - 1 8.1 8.1 9.1 9 - テト
ラデヒドロ - 4 - オキサ - 4.8 - インター m - フ

#### 特開昭62-265279(41)

エニレンPGIz

1 6.1 6 - ジメチル - 2 0 a . 2 0 b . 2 0 e トリホモ - 2.5, 6, 7 - テトラノル - 1 8, 1 8, 1 9,
1 9 - テトラデヒドロ - 4 - オキサ - 4.8 - イン
タ - m - フエニレン PG I:

1 6.1 6 - シメチル - 2 0 a . 2 0 b . 2 0 c .
2 0 d - チトラホモ - 2.5.6.7 - テトラノル - 18.
1 8.1 9.1 9 - テトラデヒドロ - 4 - オキサ - 4.
8 - インタ - m - フエニレン PGIs

1 6, 1 6 - ジメテル - 2 0 a , 2 0 b , 2 0 c ,
2 0 d , 2 0 e - ベンタホモ - 2, 5, 6, 7 - テトラ
ノル - 1 8, 1 8, 1 9, 1 9 - テトラデヒドロ - 4 オ中サ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PG Is
2 0 a - ホモ - 2, 5, 6, 7 - テトラノル - 1 9, 1 9,
2 0, 2 0 - テトラデヒドロ - 4 - オキサ - 4, 8 -

2 0 a , 2 0 b - ジホモ - 2, 5, 6, 7 - テトラノル - 1 9, 1 9, 2 0, 2 0 - テトラアヒドロ - 4 - オキ

インターm・フエニレンPGIs

サー4.8 - インターm - フエニレン PG I<sub>2</sub>
20 a.20 b.20 e - トリホモ - 2.5.6.7 テトラノル - 1 9.1 9.2 0.2 0 - テトラアヒドロ
- 4 - オキサー 4.8 - インターm - フエニレン
PG I<sub>2</sub>

2 0 a , 2 0 b , 2 0 o , 2 0 d - テトラホモ2. 5, 6, 7 - テトラノル - 1 9, 1 9, 2 0, 2 0 - テト
ラデヒドロ - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フ
エニレン PG I<sub>2</sub>

20 a , 20 b , 20 e , 20 d , 20 e - ペン タホモ - 2, 5, 6, 7 - テトラノル - 1 9, 1 9, 2 0, 2 0 - テトラアヒドロ - 4 - オキサ・インタ - m - フ エニレン PG Is

1 6 - メチル - 2 0 a - ホモ - 2, 5, 6, 7 - テトラ ノル - 1 9, 1 9, 2 0, 2 0 - テトラアヒドロ - 4 -オキサ - 4, 8 - インタ - m - フエニレン PG 1a 1 6 - メテル - 2 0 a , 2 0 b - ジホモ - 2, 5, 6, 7 - テトラノル - 1 9, 1 9, 2 0, 2 0 - テトラテヒド

ロ-4-オヤサ-4,8-インタ-m-フエニレン PGI:

1 6 - メチル- 2 0 a , 2 0 b , 2 0 e - トリホモ- 2,5,6,7 - テトラノル - 1 9,1 9,2 0,2 0 - テトラアヒドロ - 4 - オキサ - 4,8 - インターエーフエニレン PG Is

1 6 - メチル - 2 0 m , 2 0 b , 2 0 e , 2 0 d - テトラホモ - 2,5,6,7 - テトラノル - 1 9,1 9, 2 0,2 0 - テトラアヒドロ - 4 - オキサ - 4,8 - インタ - m - フエニレン PGIm

1 6 - メテル - 2 0 a , 2 0 b , 2 0 c , 2 0 d , 2 0 c , 2 0 d , 2 0 c , 2 0 d , 2 0 c , 2 0 d , 2 0 c , 2 0 d , 2 0 c , 2 0 d , 2 0 c , 2 0 d , 2 0 c , 2 0 d , 2 0 c , 2 0 d , 2 0 c , 2 0 d , 2 0 c , 2 0 d , 2 0 c , 2 0 d , 2 0 c , 2 0 d , 2

1 6.1 6 - ジメチル - 2 0 a - ホモ - 2, 5, 6, 7 - テトラノル - 1 9, 1 9, 2 0, 2 0 - テトラテヒドロ
- 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フエニレン
PGI<sub>2</sub>

1 6.1 6 - ジメテル - 2 0 m , 2 0 m - ジホモ - 2,5.6,7 - テトラノル - 1 9,1 9,2 0,2 0 - テトラデヒドロ - 4 - オキサ - 4,8 - インタ - m - フエニレン PGIa

1 6.1 6 - ソメチル - 2 0 a , 2 0 b , 2 0 a -トリホモ - 2.5, 6.7 - テトラノル - 1 9.1 9.2 0. 2 0 - テトラデヒドロ - 4 - オキサ - 4.8 - イン タ - m - フエコレン PGIs

1 6.1 6 - リメナル - 2 0 a , 2 0 b , 2 0 c ,
2 0 d - テトラホモ - 2, 5, 6, 7 - テトラノル 1 9, 1 9, 2 0, 2 0 - テトラデヒドロ - 4 - オキサ
- 4, 8 - インタ - m - フエニレンPGIa
1 6.1 6 - リメテル - 2 0 a , 2 0 b , 2 0 a , 2 0 d,
2 0 a - ペンタホモ - 2, 5, 6, 7 - テトラノル 1 9, 1 9, 2 0, 2 0 - テトラデヒドロ - 4 - オキサ
- 4, 8 - インタ - m - フエニレンPGIa

並びドこれらのメテルエステル、エテルエステル、 プテルエステル、イソプテルエステル、フェニル

# 特開昭62-265279 (42)

エステル、ペンジルエステル、フェネチルエステル、シクロペンテルエステル、シクロペキシルエステル、フリルメテルエステル、フリルメテルエステル、1 - カルポメトキシエステル、フェナシルエステル、及ひゥープロモフエナシルエステル等の化合物を挙げることができる。

X が-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- である場合を列記すると、
2,5,6,7 - テトラノル・4 - オキサ - 1 3,1 4 ジヒドロ - 4,8 - インタ・m - フエニレンPG Is
2 0 s - ホモ - 2,5,6,7 - テトラノル・4 - オキサ - 1 3,1 4 - ジヒドロ - 4,8 - インターm - フエニレンPG Is

1 6 - メナル - 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘナタノ ル・4 - オキサ・1 3, 1 4 - ジヒドロ - 4, 8 - イ ンタ・m - フエニレン PG I<sub>2</sub>

1 6.1 6 - ソメチル - 2.5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘ プタノル - 4 - オキサ - 1 3, 1 4 - ジヒ アロ-4, 8 - インタ - m - フエニレン PGIs

VYPGI.

1 6.1 6.1 7 - トリメチル - 2.5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル - 4 - オキサ - 1 3, 1 4 - シヒドロ - 4, 8 - インタ - m - フエエレン PGI:

1 7,17 - ジメナル - 2,5,6,7 - テトラノル - 4 - オキサ - 1 3,14 - ジヒドロ - 4,8 - インタ m - フエニレン PGIo

1 8.18- ツメナル - 2.5, 6.7 - テトラノル - 4
- オキサ - 1 3.14 - ジェドロ - 4.8 - インタ m - フエニレン PGIa

1 5 - メナル- 2, 5, 6, 7 - テトラノル- 4 - オキサ- 1 3, 1 4 - ジヒドロ- 4, 8 - インターm-フエニレン PG Ia

1 6 - メテル・ 2, 5, 6, 7 - テトラノル - 4 - オキサ - 1 3, 1 4 - ジヒドロ - 4, 8 - インタ - m - フエニレン PGIa

1 7 - メチル - 2 5, 6, 7 - テトラノル - 4 - オキ サ - 1 3, 1 4 - ジヒドロ - 4, 8 - インタ - m - フ 1 6,16 - ジメナル - 2,5,6,7,1 9,2 0 - ヘキサ ノル・4 - オキサ・1 3,1 4 - ジヒドロー 4.8 -インタ・m - フエニレン PGIs

1 6.1 6 - ジメテル - 2.5, 6, 7, 2 0 - ペンタノル
- 4 - オキサ - 1 3.1 4 - ジヒドロ - 4, 8 - イン
タ - m - フエユレン PGI:

1 6.1 6 - ソメナル - 2.5.6.7 - テトラノル - 4 - オキサ - 1 3.1 4 - ジヒドロ - 4.8 - インター m - フエニレンPG I<sub>2</sub>

1 6.1 6 - ジメテル - 2 0 a - ホモ - 2,5,6,7 - テトラノル - 4 - オキサ - 1 3,1 4 - ジヒドロ - 4,8 - インチ - n - フエニレン PGI4

1 6.1 6 - ジメテル - 2 0 a , 2 0 b - ジホモ - 2.5.6.7 - テトラノル - 4 - オキサ - 1 3.1 4 - ジヒドロ - 4.8 - インタ - m - フエニレンPG Is
1 6.1 6 - ジメテル - 2 0 a , 2 0 b , 2 0 c -

トリホモ-2,5,6,7-アトラノル-4-オキサー 13,14-ジェドロ-4,8-インタ-m-フェニ

エニレン PG I.

1 7 - メテル- 2 0 s - ホモ- 2,5,6,7 - テトラ ノル- 4 - オキサ- 1 3,1 4 - ジヒドロ - 4,8 -インタ- m - フエニレン PG Is

1 6.1 6 - ジメチル - 2.5, 6, 7, 2 0 - ベンタノル
- 4.1 8 - ジオキサ - 1 3.1 4 - ジヒドロ - 4, 8
- インタ - m - フエニレン PO Is

1 6.1 6 - ジメナル - 2.5, 6.7 - サトラノル - 4. 1 8 - ジオキサ - 1 3.1 4 - ジヒドロ - 4.8 - インチ - m - フエニレン PG Ia

1 6,1 6 - ジメチル - 2 0 a - ホモ - 2,5,6,7 - テトラノル - 4,1 8 - ジオキサ - 1 3,1 4 - ジヒドロ - 4,8 - インター m - フエニレン POIa
1 6 - フエノキシ - 2,5,6,7,1 7,1 8,1 9,2 0 - オクタノル - 4 - オキサ - 1 3,1 4 - ジヒドロ -

1 6,1 6 - ジメテル - 1 6 - フェノキシ - 2,5,6,7,1 7,1 8,1 9,2 0 - オクタノル - 4 - オキサー

4.8 - インターカーフエニレン PG Is

### 特開昭62-265279 (43)

1 3.1 4 - ジヒドロ・4.8 - インタ・m - フエニ レン PG I:

1 5 - フェニル - 2, 5, 6, 7, 1 6, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0
- ノナノル - 4 - オキサ - 1 3, 1 4 - ジヒドロ 4, 8 - インタ - m - フェニレン PG I<sub>2</sub>
1 6 - フェニル - 2, 5, 6, 7, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - オ
クタノル - 4 - オキサ - 1 3, 1 4 - ジヒドロ - 4, 8
- インタ - m - フェニレン PG I<sub>2</sub>
1 7 - フェニル - 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘプタ

ノル・4-オキサー13,14-ジヒドロー4.8-

インターm・フエニレンPG [2 1 5 - ( 2 - メチルフエニル ) - 2, 5, 6, 7, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ノナノル・4 - オキサ - 1 3, 1 4 - ジ ヒドロ - 4, 8 - インターm・フエニレン PG Is 1 5 - ( 4 - メチルフエニル ) - 2, 5, 6, 7, 1 6, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ノナノル・4 - オキサ - 1 3, 1 4 - ジヒドロ - 4, 8 - インターm・フエニレンPG Is 1 5 - ( 3 - フルオロフエニル ) - 2, 5, 6, 7, 1 6, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ノナノル - 4 - オキサ - 1 3. 1 4 - ジヒドロ - 4, 8 - インタ - m - フエニレン PCIs

1 5 - ( 4 - トリフルオロメチルフエニル ) - 2, 5, 6, 7, 1 6, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ノナノル - 4 - オ キサー1 3, 1 4 - ジヒドロ - 4, 8 - インターm - フ エニレン PG I<sub>3</sub>

1 5 - ( 2 - クロロフエニル ) - 2, 5, 6, 7, 1 6. 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ノナノル - 4 - オキサ - 1 3. 1 4 - ジヒドロ - 4, 8 - インタ - m. - フエニレン PGIB

1 5 - ( 3 - クロロフエニル) - 2, 5, 6, 7, 1 6, 17,
1 8, 1 9, 2 0 - ノナノル - 4 - オキサ - 1 3, 1 4
- ジヒドロ - 4, 8 - インターm - フエニレンPGI,
1 5 - ( 4 - クロロフエニル) - 2, 5, 6, 7, 1 6, 1 7,
1 8, 1 9, 2 0 - ノナノル - 4 - オキサ - 1 3, 1 4
- ジヒドロ - 4, 8 - インターm - フエニレンPGI,
1 6 - メチル - 1 6 - フエニル - 2, 5, 6, 7, 1 8,

1 9,20 - ヘアタノル - 4 - オキサ - 1 3.1 4 
ンヒ ドロ - 4.8 - インター m - フエニレンPG I;

1 6.1 6 - シメナル - 1 7 - フエニル - 2,5,6,7,

1 8.1 9.2 0 - ヘアタノル - 4 - オキサ - 1 3.14

- ジヒ ドロ - 4.8 - インター m - フエニレンPG I;

1 5 - シクロペンテル - 2,5,6,7,16,17,18,

1 9,2 0 - ノナノル - 4 - オキサ - 1 3.14 - ジ
ヒ ドロ - 4.8 - インター m - フエニレンPG I;

1 5 - シクロヘキシル - 2,5,6,7,16,17,18,

1 9,2 0 - ノナノル - 4 - オキサ - 1 3,14 - ジ
ヒ ドロ - 4.8 - インター m - フエニレンPG I;

1 6 - シクロペンテル - 2,5,6,7,17,18,19,20

- オクタノル - 4 - オキサ - 1 3,14 - ジヒドロ

- 4.8 - インター m - フエニレンPG I;

1 6 - シクロヘキシル - 2,5,6,7,17,18,19,20

- オクタノル - 4 - オキサ - 1 3,14 - ジヒドロ

- 4.8 - インター m - フエニレンPG I;

1 6 - シクロヘキシル - 2,5,6,7,17,18,19,20

- オクタノル - 4 - オキサ - 1 3,14 - ジヒドロ

- 4.8 - インター m - フエニレンPG I;

- 4, 8 - インターm - フエニレン PG I:

17-シクロヘキシルー2,5,6,7,18,19,20-

ヘプタノル・4 - オキサ・1 3.1 4 - ジヒドロ・4.8 - インターm・フェニレン PGIs
1 6 - シクロヘキシル・1 6 - メテル・2, 5, 6, 7,
1 8, 1 9, 2 0 - ヘプタノル・4 - オキサ・1 3.1 4
- ジヒドロ・4.8 - インターm・フェニレン PGIs
1 7 - シクロヘキシル・1 6, 1 6 - ジメテル・2,
5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘプタノル・4 - オキサ・
1 3.1 4 - ジヒドロ・4, 8 - インターm・フェニレン PGIs

亚びにこれらのメテルエステル、エテルエステル、 アテルエステル、イソアテルエステル、フェニル エステル、ペングルエステル、フェネテルエステ ル、シクロペンテルエステル、シクロヘキシルエ ステル、シクロヘキシルメテルエステル、フリル メテルエステル、1 - カルポメトキシエステル、 フエナシルエステル、及びp - プロモフエナシル エステル幕を挙げることができる。

R,か-C=C-COOR。である場合を列記すると、

## 特開昭62-265279 (44)

2. 5. 6. 7. 1 9. 2 0 - ヘキサノル - 3. 3. 4. 4 - テトラアヒドロ - 4. 8 - インター m - フエニレンPGI:
2. 5. 6. 7. 2 0 - ペンタノル - 3. 3. 4. 4 - テトラア
ヒドロ - 4. 8 - インター m - フエニレン PGI:
2. 5. 6. 7 - テトラノル - 3. 3. 4. 4 - テトラアヒドロ - 4. 8 - インター m - フエニレン PGI:
2 0 a - ホモ - 2. 5. 6. 7 - テトラノル - 3. 3. 4. 4
- テトラデヒドロ - 4. 8 - インター m - フエエレン PGI:

2 0 a , 2 0 b - ジホモ - 2, 5, 6, 7 - テトラノル
- 3, 3, 4, 4 - テトラデヒドロ - 4, 8 - インター m
- フエコレンPG Ia

1 6 - メテル- 2, 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル3, 3, 4, 4 - ナトラアヒドロ- 4, 8 - インターm フエユレン PG Ia

1 6 - メナル - 2.5, 6, 7, 2 0 - ペンタノル - 3, 3, 4, 4 - テトラデヒドロ - 4, 8 - インチ・m - フェ コレン PG Is

1 6 1 6 - ジメナル - 2 0 a - ホモ - 2 5 6 7 - テトラノル - 3 3 4 4 - テトラアヒド ロ - 4 8 - インタ - m - フエエレン PG Ia

1 6.1 6 - ジメテル- 2 0 a , 2 0 b - ジホモ - 2, 5, 6. 7 - テトラノル - 3. 3. 4. 4 - テトラアヒドロ - 4. 8 - インタ - m - フエニレン PO I2

1 7, 1 7 - ジメナル - 2, 5, 6, 7 - テトラノル - 3, 3, 4, 4 - テトラアヒドロ - 4, 8 - インターm - フ エエレン PG I:

1 8.1 8 - ジメテル - 2.5.6.7 - テトラノル - 3.
3.4.4 - テトラアヒドロ - 4.8 - インターm - フエニレン PG Is

1 5 - メテル - 2, 5, 6, 7, 2 0 - ペンタノル - 3, 3, 4, 4 - テトラデヒドロ - 4, 8 - インタ - m - フェ エレン PG Is

1 5 - メテル - 2, 5, 6, 7 - テトラノル - 3, 3, 4, 4 - テトラデヒドロ - 4, 8 - インタ - m - フエニレ ン PG Ia 1 6 - メテル - 2, 5, 6, 7 - テトラノル - 3, 3, 4, 4 - ナトラアヒドロ - 4, 8 - インタ - m - フエニレ ン PG 1:

16-メナル-20s-ホモ-2,5,6,7-テトラ ノル-3,3,4,4-テトラデヒドロ-4,8-インタ m-フエニレンPGIs

1 6 - メテル- 2 0 a , 2 0 b - ジホモ - 2,5,6,7 - テトラノル - 3,3,4,4 - テトラアヒドロ - 4,8 - インタ - n - フエニレン PG I:

1 6,1 6 - ジメナル - 2 5, 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサ ノル - 3, 3, 4, 4 - ナトラアヒドロ - 4, 8 - インタ - m - フエニレン PG 1<sub>2</sub>

1 6.1 6 - ジダナル ~ 2.5, 6, 7, 2 0 - ベンタノル
3. 3. 4.4 - テトラテヒ ドロ ~ 4, 8 - インター m ~
フエニレン PG Is

1 6.1 6 - ジメナル - 2.5.6.7 - ナトラノル - 3.
3.4.4 - ナトラアヒ ドロー 4.8 - インターm - フエエレン PGIs

1 5 - メテル - 2 0 m - ホモ - 2,5,6,7 - テトラ ノル - 3,3,4,4 - テトラデヒドロ - 4,8 - インタ - m - フエエレン PG I2

17-メナル-2,5,6,7,20-ベンタノル-3.3,4,4-ナトラデヒドロ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI.

17-メチル-2.5.6.7-テトラノル-3.3.4.4 -ナトラデヒドロ-4.8-インタ-m-フエエレンPGIs

1 7 - メテル - 2 0 a - ホモ - 2, 5, 6, 7 - チ ト ラ ノル - 3, 3, 4, 4 - ナトラアヒドロ - 4, 8 - インタ - m - フエニレン PG Is

2.5.6.7.20 - ペンタノル - 3.3.4.4 - テトラアヒ ドロ - 18 - オキサ - 4.8 - インタ - m - フェニ レン PGIs

2, 5, 6, 7 - テトラノル - 3, 3, 4, 4 - テトラテヒドロ - 1 8 - オキサ - 4, 8 - インタ - n - フエニレンPGI.

## 特開昭 62-265279 (45)

2 0 a - ホモ - 2, 5, 6, 7 - テトラノル - 3, 3, 4, 4 - テトラデヒドロ - 1 8 - オギサ - 4, 8 - インタ - m - フエニレン PG Is

1 6, 1 6 - ジメナル - 2, 5, 6, 7, 2 0 - ペンタノル
- 3, 3, 4, 4 - テトラデヒドロ - 1 8 - オキサ - 4.
8 - インタ - m - フエエレン PG Is

1 6,16-ジメナル- 2,5,6,7-テトラノル- 3,3,4,4-テトラアヒドロ-18-オキサ- 4,8-

1 6, 1 6 - ジメナル - 2 0 s - ホモ - 2, 5, 6, 7 - テトラノル - 3, 3, 4, 4 - テトラアヒドロ - 1 8 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フエユレン PG Is
1 6 - フエノキシ - 2, 5, 6, 7, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - オクタノル - 3, 3, 4, 4 - テトラデヒドロ - 4, 8 - インタ - m - フエニレン PG Is

1 6 - メナル - 1 6 - フェノキシ - 2.5, 6, 7, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - オクタノル - 3, 3, 4, 4 - テトラデ ヒドロ - 4, 8 - インタ - m - フエニレン PG Is

1 7.1 8.1 9.2 0 - ノナノル - 3.3.4.4 - チトラ アヒドロ- 4.8 - インターm - フエニレン PG Ia  $15 - (4 - \cancel{5} + \cancel{5}$ 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - / ナノルー 3. 3, 4.4 - テトラ プヒドロ・4.8 - インターm-フエニレンPGIs 15-(2-フルオロフエニル)-2,5,6,7,16,17, 18,19,20-ノナノル-3,3,4,4-ナトラアヒ ドロ-4.8 - インターm-フエニレン PGI: 15-(3-フルオロフエニル) - 2,5,6,7,16,17. 1 8,1 9,2 0 - ノナノル - 3,3,4,4 - テトラデヒ **γ**υ - 4.8 - インタ - m - フエニレン PG I<sub>2</sub> 1 5 - ( 4 - フルオロフエニル ) ~ 2, 5, 6, 7, 1 6, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ノナノル - 3, 3, 4, 4 - テトラデヒ ドロ- 4.8 - インター m - フエニレン PG Iz 15 - (2 - 0 pp 7 x = N) - 2.5.6.7.16.17.18.1 9, 2 0 - ノナノル - 3, 3, 4, 4 - テトラテヒドロ

- 4.8 - インターホーフエニレン PG is

1 6, 1 6 - ジメテル - 1 6 - フェノキシー 2, 5, 6, 7.17.18.19.20-オクタノル-3.3.4.4-ナ トラデヒドロ-4.8-インタ-m-フエエレンPGIz 15-74=~ 2,5,6,7,16,17,18,19,20 - ノナノル - 3, 3, 4, 4 - テトラデヒドロ - 4, 8 -インタ・m・フエニレンPGI: 16-フエニルー 2.5,6,7,17,18.19,20-オ クタノルー 3, 3, 4, 4 - テトラデヒ アロー 4, 8 - イ ンターローフエニレン PG Is 17-フエニル・2,5,6,7,18,19,20-ヘナタ ノルー 3, 3, 4, 4 - テトラデヒドロー 4, 8 - インタ - m - フエニレン PG Is 18-フエニル・2.5.6.7.19.20-ヘキサノル 3.3.4.4 - テトラデヒドロー 4.8 - インターロー フェニレン PG Ia 15-(2-メチルフエニル)-2.5.6,7,16,17, 1 8,1 9,2 0 - ノナノル - 3,3,4,4 - テトラデヒ

ドロ-4.8-インタ・m-フエニレン PG I:

15 - (3 - 20071 + N) - 2.5.6.7.16.17.1 8,1 9,2 0 - ノナノル - 3,3,4.4 - テトラデヒ **Υロ-4.8-インタ-π-フエニレンPGI**<sub>2</sub> 15-(4-クロロフエユル)-2,5,6,7,16,17,18. 1 9, 2 0 - ノナノル - 3, 3, 4, 4 - テトラナヒドロ - 4,8 - インメーカ・フエニレン PG Is 15-(2-トリフルオロメチルフエニル)-2,5,6,7, 1 6, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ノナノル - 3, 3, 4, 4 - テ トラデヒドロ・4.8 - インターm-フエニレンPGI2 15-(3-トリフルオロメナルフエニル)-2,5,6,7, 1 6,1 7,1 8,1 9,2 0 - ノナノル - 3,3,4,4 - チトラデヒ Υロ- 4.8 - インメ - m - フエニレン PG 1: 15~(4-トリフルオロメナルフエニル)-2,5,6,7, 16.17.18.19.20-ノナノル-3.3.4.4-ナトラデヒ ドロ - 4,8 - インタ - m - フエニレン PG Ia 16-フエニル-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタ ノル・ 3, 3, 4, 4 - テトラアヒドロ・ 4, 8 - インタ

- m - フエニレン PG Ia

### 特開昭62-265279 (46)

16-メチル-17-フエニル-2,5,6,7,18 1 9.20 - ヘプメノル - 3.3.4.4 - テトラテヒド ロー4.8-インターm・フェニレンPGL 16-17-18-7-20-25.6.7.19.20 - ヘキサノル - 3.3.4.4 - テトラデヒドロ - 4.8 - インターローフエヰレン PG Is 16-メテル-16-フエニル-2,5,6,7,18,19 20-~アメノル・3.3.4.4-テトラテヒドロー 4.8 - インターm - フエニレン PG Ia 16.16-ジメナル-17-フェニル-2,5,6,7,18, 1 9,2 0 - ヘンメノル - 3,3,4,4 - テトラアヒド ロ・4.8 - インタ・m - フエニレン PG Ia 16,16-ジメナル・18-フエニル-2,5,6,7,19 20-~+サノル-3.3.4.4-テトラデヒドロー 4.8 - インターカーフエニレン PG (a 15-シクロペンテル-2,5,6,7,16,17,18,19,20 - ノナノル - 3, 3, 4, 4 - テトラデヒドロ - 4, 8 -インターm-フエニレン PG Ia

20-オクタノル-3,3,4,4-テトラデヒドロー 4,8 - インターm - フエニレン PG Is 17-シクロペンナル-2,5,6,7,18,19,20-へ プタノル・3,3,4,4・テトラアヒドロ・4,8・イ ンタ・ェ・フエニレン PC Is 18-シクロペンナル-2,5,6,7,19,20-ヘキ サノル・3,3,4,4・テトラデヒドロ・4.8・イン メーカ・フエニレン PG Is 15-シクロヘキシル-2,5,6,7,16,17,18,19, 20-/ナノル-3,3,4,4-テトラデヒドロー4 8 - インチ・ロ・フエコレン PG Ia 18-シクロペキシル-2.5.6.7.17.18.19.20 - オタメノル - 3.3.4.4 - テトラデヒドロ - 4.8 - インターm-フエニレン PG I. 17-20-422-2, 5, 6, 7, 18, 19, 20-ヘプタノル・3.3.4.4 - テトラデヒドロー 4.8 -インチ・m・フエニレン PG Ia

16-シクロペンチル・2.5.6.7.17.18.19.

18-シクロヘキシル-2,5,6,7,19,20-ヘキ サノル・3.3.4.4 - テトラデヒドロ・4.8 - イン ターm・フエニレン PG Ia 16-メナル-16-シクロペンナル-2,5,6,7, 181920-ヘプタノル-33.44-チトラデヒド ・ロー 4.8 - インターローフエニレン PG Iz 6,7,19,20-ヘキサノル-3,3,4,4-ナトラアヒ ドロー 4.8 - インターm - フエニレン PG In 16-メナル-16-シクロヘキシル-2,5,6,7 18,19,20-ヘプタノル・3,3,4,4-ナトラデヒド ロー 4.8 - インチーm - フエニレン PGIa 16.16-ジメナル-17-シクロへキシル-2.5. 6, 7, 1 9, 2 0 - ヘキサノル - 3, 3, 4, 4 - テトラアヒド ロ-4.8-インタ-m-フエユレン PG Is 2, 5, 6, 7 - テトラノル - 3, 3, 4, 4, 1 8, 1 8, 1 9, 1 9 オクタテヒドロー4.8 - インターホーフエエレ > PGIA

201-ホモー2,5,6,7-ナトラノルー3,3,4,4, 18.18.19.19 - オクタアヒドロー 4.8 - イン チェカ・フエユレン PG I. 201,206-ジホモ-2,5,6,7-テトラノル - 3.3.4.4 1 8.1 8.1 9.1 9 - オクタデヒ Pu -4,8-124-m-7 エニレン PG Is 20 a , 20 a , 20 e - 1 y n - 2, 5, 6, 7 -ナトラノル・3,3,4,4,1 8,1 8,1 9,1 9 ・オクタ プヒドロー 4.8 - インターm - フエニレンPGIa 20a.20b.20c.20d-テトラホモ- 2.5. 6,7-++== 3,3,4,4,18,18,19,19-\*08 デヒドロー 4.8 - インターm - フエニレン PGI: 16-メナル・2.5,6,7-ナトラノル・3,3,4,4, 18,18,19,19 - オクタデヒドロ - 4.8 - イン ターm-フエユレン PG Ia ノルー 3, 3, 4, 4, 1 8, 1 8, 1 9, 1 9 - オクタデヒド ロー4.8 - インターローフエニシン PGIs

## 特開昭62-265279 (47)

1 6 - メテル - 2 0 a , 2 0 b - ジホモ - 2, 5, 6, 7 - テトラノル - 3, 3, 4, 4, 1 8, 1 8, 1 9, 1 9 - オクタア
ヒドロ - 4, 8 - インタ - m - フエニレン PGI<sub>2</sub>
1 6 - メテル - 2 0 a , 2 0 b , 2 0 e - トリホモ - 2, 5, 6, 7 - テトラノル - 3, 3, 4, 4, 1 8, 1 8, 1 9, 1 9 - オクタアヒドロ - 4, 8 - インタ - m - フエニレン PGI<sub>2</sub>

1 6 - メナル - 2 0 a , 2 0 b , 2 0 e , 2 0 d
- テトラホモ - 2,5,6,7 - テトラノル - 3,3,4,4,
1 8,1 8,1 9,1 9 - オクタアヒドロ - 4,8 - イン
タ - エーフエニレンPGI2

1 6.1 6 - ジメナル - 2.5.6.7 - テトラノル - 3.
3.4.4.1 8.1 8.1 9.1 9 - オクタデヒドロ - 4.8
- インタ - m - フエコレン PG Is

1 6, 1 6 - ソメナル - 2 0 a - ホモ - 2, 5, 6, 7 - テトラノル - 3, 3, 4, 4, 1 8, 1 8, 1 9, 1 9 - オタチアヒドロ - 4, 8 - インタ - m - フエエレン PGI:
1 6, 1 6 - ソメナル - 2 0 a , 2 0 b - ソホモ -

2. 5. 6. 7 - テトラノル - 3. 3. 4. 4. 1 8. 1 8. 1 9. 1 9 - オクタデヒドロ - 4. 8 - インターm - フエニレンPGI・

1 6.1 6 - ジメナル - 2 0 a , 2 0 b , 2 0 c - トリホモ - 2.5, 6.7 - テトラノル - 3.3, 4.4.1 8. 1 8.1 9.1 9 - オクタテヒドロ - 4.8 - インターm - フエニレン PG Ia

1 6.1 6 - ジメチル- 2 0 a , 2 0 b , 2 0 a , 2 0 a , 3 0 b , 2 0 a , 2 0 a , 4 0 a , 4 0 a , 5 0 a , 7 - テトラノル- 3. 3. 4. 4. 1 8. 1 8. 1 9. 1 9 - オクタテヒドロ- 4. 8 - インターカーフエニレン PG I<sub>2</sub>

並びにとれらのメチルエステル、エチルエステル、 プチルエステル、イソプチルエステル、フェニル エステル、ペンツルエステル、フェネチルエステ ル、シクロペンテルエステル、シクロヘキジルエ ステル、シクロヘキシルメチルエステル、フリル メチルエステル、1 - カルポメトキシエステル、 フエナシルエステル、及びョープロモフエナシル

## エステル符を挙げることができる。

 $R_1$  が  $-O-CH_2-CH_2-OH$  である場合を列記すると 3- アカルポキシ- 3- ヒドロキシメテル - 2,5, 6,7- テトラノル - 4- オキサ - 4,8- インター - フエニレン  $PGI_8$ 

3 - アカルボキシ - 3 - ヒドロキシメテル - 2 0 a - ホモ - 2, 5, 6, 7 - テトラノル - 4 - オキサ - 4,8 - インタ - m - フエニレン PG [3

3 - アカルポキシ- 3 - ヒドロキシメテル- 1 6
- メテル- 2,5,6,7,1 8,1 9,2 0 - ヘプタノル4 - オキサ- 4,8 - インターローフエニレンPGIs
1 6,1 6 - ジメテル- 3 - アカルポキシ- 3 - ヒドロキシメテル- 2,5,6,7,1 8,1 9,2 0 - ヘプタ
ノル- 4 - オキサ- 4,8 - インタ・m - フエニレ
ンPGIs

1 6,16-ジメチル-3-デカルボキシ-3-ヒ ドロキシメチル-2,5,6,7,19,20-ヘキサノル -4-オキサ-4,8-インタ-エ-フエニレン

#### PG I.

1 6: 1 6 - ジメナル - 3 - アカルギキシ - 3 - ヒ

ドロキシメナル - 2: 5: 6: 7: 2 0 - ペンタノル - 4

- オキサ - 4: 8 - インター m - フェニレン PGIa

1 6: 1 6 - ジメナル - 3 - アカルギキシ - 3 - ヒ

ドロキシメナル - 2: 5: 6: 7 - テトラノル - 4 - オ

キサ - 4: 8 - インター m - フェニレン PG Ia

1 6: 1 6 - ジメナル - 3 - アカルギキシ - 3 - ヒ

ドロキシメナル - 2: 0 a - ホモ - 2: 5: 6: 7 - テト

ラノル - 4 - オキサ - 4: 8 - インター m - フェニレン PG Ia

1 6.1 6 - ソメテル - 3 - デカルボキシ - 3 - ヒ ドロキシメチル - 2 0 a , 2 0 b - ソホモ - 2,5, 6,7 - テトラノル - 4 - オキサ - 4,8 - インタ -エ - フエニレン PG I:

1 6, 1 6 - ジメチル・ 3 - デカル # キシ・ 3 - ヒ ドロキシメチル・ 2 0 m , 2 0 m , 2 0 c - トリ ホモ - 2, 5, 6, 7 - テトラノル - 4 - オキサ - 4, 8

# 特開昭62-265279 (48)

- インターローフエニレン PG Ia

3 - アカルガキシ-3 - ヒドロキシメチル-1 6, 1 6,17 - トリメチル-2,5,6,7,1 9,20 - ヘキサノル-4 - オキサ-4,8 - インタ-m-フエニレンPG In

1 7,17 - ジメチル・3 - アカルポキシ・3 - ヒ ドロキシメチル・2,5,6,7 - テトラノル・4 - オ キサ・4,8 - インタ・α-フエニレンPGIz

1 8.1 8 - ジメテル - 3 - デカルポキシ - 3 - ヒ ドロキシメテル - 2.5.8.7 - テトラノル - 4 - オ キサ - 4.8 - インタ - m - フエニレンPG I<sub>2</sub>

3 - アカルポキシ- 3 - ヒドロキシメテル- 1 5
- メチル- 2,5,6,7 - テトラノル- 4 - オキサ・
4.8 - インタ- m - フエニレン PGI:

3 - アカルポキシ-3 - ヒドロキシメナル-16
- メテル-2,5,6,7 - テトラノル-4 - オキサ4,8 - インタ-エ-フエニレン PGIs

3 - アカルポキシー3 - ヒドロキシメチル・17

- メチル- 2,5,6,7 - テトラノル- 4 - オキサー
4,8 - インチーm - フエエレン PGI:
3 - デカルボキシ- 3 - ヒドロキシメチル- 1 7
- メチル- 2 0 a - ホモ- 2,5,6,7 - テトラノル
- 4 - オキサー 4,8 - インターm - フエニレン
PGI:

1 6,1 6 - ジメテル - 3 - アカルポキシ - 3 - ヒ ドロキシメテル - 2,5,6,7,2 0 - ペンタノル - 4, 1 8 - ジオキサ ~ 4,8 - インターローフエコレンPGIa 1 6,1 6 - ジメテル - 3 - アカルポキシ - 3 - ヒ ドロキシメテル - 2,5,6,7 - テトラノル - 4,1 8 - ジオキサ - 4,8 - インターローフエニレンPGIa 1 6,1 6 - ジメテル - 3 - アカルポキシ - 3 - ヒ ドロキシメテル - 2 0 a - ホモ - 2,5,6,7 - アト ラノル - 4,1 8 - ジオキサ - 4,8 - インターロー フエニレンPGIa

3 - アカルポキン - 3 - ヒドロキンメテル - 1 6 - フエノキシ - 2,5,6,7,1 7,1 8,1 9,2 0 - オク

タノル- 4 - オキサ- 4.8 - インタ- m - フエエ レンPGI.

1 6.1 6 - ジメナル・3 - アカルポキシ・3 - ヒ ドロキシメナル・1 6 - フエノキシ - 2,5,6,7,17, 1 8.1 9.2 0 - オクタノル・4 - オキサ・4.8 -インタ・m - フエニレン PG Ia

3 - デカルポキシー 3 - ヒドロキシメテル- 1 5 - フエニル- 2,5,6,7,1 6,1 7,1 8,1 9,2 0 - ノ ナノル- 4 - オキサー 4,8 - インター m - フエニ レン PG Is

3 - アガルボキシ- 3 - ヒドロキシメテル- 1 6
- フエニル- 2, 5, 6, 7, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - オクメ
ノル- 4 - オキサ- 4, 8 - インターm-フエエレ
ン PG I<sub>2</sub>

3 - デカルポキシ- 3 - ヒドロキシメチル- 1 7
- フエニル- 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘデタノル
- 4 - オキサ- 4, 8 - インターm-フエニレン
PGIs

3 - アカルポキシ- 3 - ヒドロキシメテル- 1 5
- (2 - メテルフエニル) - 2,5,6,7,1 6,1 7,18,
1 9,2 0 - ノナノル- 4 - オキサ- 4,8 - インタ
- m - フエニレン PG Is

3 - アカルボキシ-3 - ヒドロキシメチル-15
- (4 - メチルフエニル) - 2,5,6,7,16,17,18,
19,20 - ノナノル-4 - オキサ-4,8 - インタ
- m - フエニレン PG Is

3 - アカルボヤシ- 3 - ヒドロキシメチル- 1 5 - ( 3 - フルオロフエニル ) - 2,5,6,7,1 6,1 7, 1 8,1 9,2 0 - ノナノル- 4 - オキサ - 4,8 - イ・ ンタ・m - フエニレン PG Is

3 - アカルポキシ・3 - ヒドロキシメナル-1 S
- ( 4 - トリフルオロメナルフエニル ) - 2, 5, 6,
7,1 6,1 7,1 8,1 9,2 0 - ノナノル-4 - オキサ
- 4,8 - インターn - フエニレン PGI<sub>2</sub>

3 - アカルポキシ - 3 - ヒドロキシメチル - 1 5 - (2 - クロロフエニル) - 2,5,6,7,16,17,18,

## 特開昭62-265279 (49)

1 9,2 0 - ノナノル - 4 - オキサ - 4,8 - インタ - m - フェコレン PGIo

3 - デカルボキシ- 3 - ヒドロキシメチル- 1 5
- (3 - クロロフエニル) - 2, 5, 6, 7,1 6,1 7,1 8,
1 9, 2 0 - ノナノル- 4 - オキサー 4.8 - インタ
- m - フエニレン PG [a

3 - アカルポキシ- 3 - ヒドロキシメチル- 1 5
- ( 4 - クロロフエニル ) - 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 7, 18,
1 9, 2 0 - ノナノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ
- m - フエニレン PG Is

3 - デカルポキシ-3 - ヒドロキシメチル-16
- メチル-16 - フエニル-2,5,6,7,18,19,20
- ヘプタノル-4 - オキサ-4,8 - インターm フエニレンPGI:

1 6,16 - ジメチル-3 - テカルポキシ-3 - ヒドロキシメチル-17 - フエエル-2,5,6,7,18,19,20 - ヘアタノル-4 - オキサ-4,8 - インタ-m-フエニレンPGI<sub>1</sub>

**タノル・4 - オキサ・4.8 - インタ・m - フエニ** レンPG I•

1 6 - シクロヘキシル - 3 - デカルポキシ - 3 -ヒドロキシメテル - 1 6 - メテル - 2 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘプタノル - 4 - オキサ - 4, 8 - イン タ - m - フエニレン PG Is

1 7 - シクロヘキシル - 1 6.1 6 - ジメチル - 3 - デカルポキシ - 3 - ヒドロキシメチル - 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘアタノル - 4 - オキサ - 4, 8 - インタ - m - フエニレン PG Iz

3 - アカルボキシ- 3 - ヒドロキシメテル- 1 6
- メテル- 1 8,1 8,1 9,1 9 - テトラアヒドロ- 2,
5,6,7 - テトラノル- 4 - オキサ- 4,8 - インタ
- m - フエニレン PG Is

3 - アカルボキシ- 3 - ヒドロキシメチル- 1 6 - メチル- 1 8,1 8,1 9,1 9 - テトラアヒドロ-2 0 a - ホモ- 2,5,6,7 - テトラノル- 4 - オキ サ- 4,8 - インタ- ロ-フエニレンPGIa 15-シクロペンチル-3-デカルポキシ-3-ヒドロキンメチル-2,5,6,7,16,17,18,19,20 -ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フ エニレン PG I<sub>3</sub>

15-シクロへキシル-3-デカルボキシ-3-ヒドロキシメテル-2,5,6,7,16,17,18,19,20 -ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フ エニレンPGI

1 6 - シクロペンナル - 3 - アカルポキシ - 3 -ヒドロキシメナル - 2,5,6,7,1 7,1 8,1 9,2 0 -オクタノル - 4 - オキサ - 4,8 - インタ - m - フ エニレン PG [a

1 6 - シクロヘキシル- 3 - デカルポキシ- 3 -ヒドロキシメチル- 2, 5, 6, 7, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 -オクタノル- 4 - オキサ- 4, 8 - インターローフ エニレン PGIs

1 7 - シクロヘキンル - 3 - アカルポキシ - 3 -ヒドロキンメナル - 2,5,6,7,1 8,1 9,2 0 - ヘア

1 6.1 6 - ソメナル - 3 - デカルポキシ - 3 - ヒ ドロキシメナル - 1 8.1 8.1 9.1 9 - テトラデヒ ドロ - 2.5.6.7 - テトラノル - 4 - オキサ - 4.8 - インタ - m - フエニレン PG I<sub>3</sub>

3 - アカルボキシ-3 - ヒドロキンメチル-1 8. 1 8.1 9.1 9 - テトラアヒドロ-20 a, 20 b, 2 0 e, 2 0 d - テトラホモ-2.5, 6.7 - テトラ ノル-4 - オキサ-4.8 - インタ-カ-フエニレ ンPGI:

3 - アカルボキシ - 3 - ヒドロキシメテル - 2.5. 6.7 - テトラノル - 4 - オキサ - 1 3.1 4 - ソヒ ドロ - 4.8 - インタ - m - フエニレン PG I<sub>2</sub> 3 - アカルボキシ - 3 - ヒドロキシメテル - 20 a - ホモ - 2.5.6.7 - テトラノル - 4 - オキサ - 1 3. 1 4 - ソヒドロ - 4.8 - インタ - m - フエニレン PG I<sub>2</sub>

3 - デカルポキシ - 3 - ヒドロキシメチル - 1 6 - メチル - 2,5,6,7,1 8,1 9,2 0 - ヘアタノル -

## 特開昭62-265279 (50)

4 - オキサ-1 3.14 - ジヒドロ-4.8 - インタ m - フエニレン PG Is

1 6,1 6 - ジメナル - 3 - デカルボキシ - 3 - ヒ ドロキシメナル - 2,5,6,7,1 8,1 9,2 0 - ヘアタ ノル - 4 - オキサ - 1 3,1 4 - ジヒドロ - 4,8 -インチ - ロ - フエニレン PGIo

1 6,16 - ジメテル・3 - アカルポキシ-3 - ヒ ドロキシメテル・2,5,6,7,19,20 - ヘキサノル - 4 - オキサ・1 3,14 - ジヒドロ・4,8 - イン ターローフエニレン PG I:

1 6,16-ジメナル-3-アカルポキシ-3-ヒ ドロキシメナル-2,5,6,7,20-ベンタノル-4 -オキサ-1 3,14-ジヒドロ-4,8-インター m-フエニレンPGIs

1 6,16 - ジメテル- 3 - デカルポキシ- 3 - ヒ ドロキシメテル- 2,5,6,7 - テトラノル- 4 - オ キサ- 1 3,14 - ジヒドロ- 4,8 - インターカー フエニレンPCIo

ドロキンメテル- 2.5.6.7 - テトラノル- 4 - オ +サ-13.14 - ジヒドロ-4.8 - インターm -フエニレンPGIm

1 8.18 - ソメナル - 3 - アカルポキシ - 3 - ヒ ドロキシメナル - 2.5.6.7 - テトラノル - 4 - オ キサ・1 3.14 - ソヒドロ - 4.8 - インターロ・ フエニレン PG I:

3 - デカルボキシ-3 - ヒドロキシメナル-15
- メナル-2.5.6.7 - ナトラノル-4 - オキサー
1 3.1 4 - ジヒドロ-4.8 - インター m - フェユ
レン PG Is

3 - アカルがキシ-3 - ヒドロキシメテル-16
- メテル-2,5,6,7 - テトラノル-4 - オキサー
1 3.14 - リヒドロ-4,8 - インタ-m - フエニ
レン PG I:

3 - アカルポキシ - 3 - ヒドロキシメテル - 1 7 - メテル - 2,5,6,7 - テトラノル - 4 - オキサ・ 1 3,14 - ジヒドロ - 4,8 - インタ - m - フエニ 1 6, 1 6 - ジメナル - 3 - アカルボキシ - 3 - とドロキシメナル - 2 0 a - ホモ - 2, 5, 6, 7 - テトラノル - 4 - オキサ - 1 3, 1 4 - ジヒドロ - 4, 8
- インタ - m - フエエレン PG Ia
1 6, 1 6 - ジメナル - 3 - アカルボキシ - 3 - とドロキシメナル - 2 0 a , 2 0 b - ジホモ - 2, 5, 6, 7 - テトラノル - 4 - オキサ - 1 3, 1 4 - ジヒドロ - 4, 8 - インタ - m - フエニレン PG Ia
1 6, 1 6 - ジメナル - 3 - アカルボキシ - 3 - とドロキシメナル - 2 0 a , 2 0 b , 2 0 c - トリホモ - 2, 5, 6, 7 - テトラノル - 4 - オキサ - 1 3, 1 4 - ジヒドロ - 4, 8 - インタ - m - フエニレン

3 - アカルポキシ-3 - ヒドロキシメナル - 1 6, 1 6,1 7 - トリメナル - 2,5,6,7,1 9,2 0 - ヘキ サノル - 4 - オキサ - 1 3,1 4 - ジヒドロ - 4,8 - インターm - フエエレン PG I<sub>2</sub> 1 7,1 7 - ジメナル - 3 - アカルポキシ - 3 - ヒ

#### レン PG Io

3 - デカルポキシ - 3 - と ドロキシメテル - 1 7 - メテル - 2 0 a - ホモ - 2.5,6,7 - テトラノル - 4 - オキサ - 1 3.1 4 - ジとドロ - 4,8 - イン タ - ロ - フエエレン PGIo

1 6.1 6 - ジメテル- 3 - アカルポキシ- 3 - ヒ ドロキシメテル- 2.5, 6, 7, 2 0 - ベンタノル- 4, 1 8 - ジオキサ- 1 3, 1 4 - ジヒドロ- 4, 8 - イ ンタ- m - フエエレン PG Is

1 6.1 6 - ジメテル - 3 - アカルポキシ - 3 - ヒ ドロキシメテル - 2,5.6.7 - テトラノル - 4.1 8 -・ジオキサ - 1 3.1 4 - ジヒドロ - 4.8 - インタ - m - フエエレン PG I<sub>2</sub>

1 6.1 6 - ジメナル・3 - アカルボキシ-3 - ヒ ドロキシメナル - 2 0 a - ホモ - 2.5.6.7 - ナト ラノル - 4.1 8 - ジオキサ - 1 3.1 4 - ジヒドロ - 4.8 - インターローフエニレン PG I<sub>2</sub> 3 - アカルボキシ - 3 - ヒドロキンメナル - 1 6

## 特開昭62-265279 (51)

- フエノキシ・2.5.6.7.1 7.1 8.1 9.2 0 - オク タノル - 4 - オキサ - 1 3.1 4 - ジヒドロ - 4.8 - インタ - m - フエユレン PGI<sub>2</sub>

1 6.1 6 - ジメナル - 3 - アカルポキシ - 3 - ヒ ドロキシメナル - 1 6 - フェノキシ - 2, 5, 6, 7, 17, 1 8, 1 9, 2 0 - オクタノル - 4 - オキサ - 1 3, 14 - ジヒドロ - 4, 8 - インタ - m - フエニレンPGI<sub>2</sub> 3 - デカルポキシ - 3 - ヒドロキシメチル - 1 5 - フェニル - 2, 5, 6, 7, 1 6, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ノ ナノル - 4 - オキサ - 1 3, 1 4 - ジヒドロ - 4, 8 - インタ - m - フエニレンPGI<sub>2</sub>

3 - アカルボキシ-3 - ヒドロキシメチル-16
- フェニル-2,5,6,7,17,18,19,20 - オクタ
ノル-4 - オキサ-13,14,- ソヒドロ-4,8 インタ・ローフエニレンPGIs

3 - アカルポキシ - 3 - ヒドロキシメナル - 1 7 - フエニル - 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘプタノル - 4 - オキサ - 1 3, 1 4 - ジヒドロ - 4, 8 - イン ターm・フエニレン PG I<sub>2</sub>

3 - デカルポキシー 3 - ヒドロキシメチル - 1.5 - (2-メテルフエニル) - 2.5,6,7,1 6.1 7,18, 19,20-ノナノル・4-オキサ・13,14-ジ ヒドロー 4、8 - インターm - フェニレン PG Is 3 - デカルポキシ-3 - ヒドロキシメチル - 15 - ( 4 - メテルフエニル ) - 2, 5, 6, 7, 1 6, 1 7, 18. 19.20-ノナノル-4-オヤサ-13.14-ジ ヒドロ・4.8 - インタ・ロ・フエニレン PG Is 3-アカルポキシ-3-ビドロキシメチル-15 - (3-フルオロフエコル) - 2,5,6,7,16,17 18,19,20-ノナノル・4-オキサ・13,14 - ジヒドロー 4.8 - インターm-フェニレンPGI: 3-アカルポキシー3-ヒドロキシメチル-15 - ( 4 - トリフルオロメチルフエニル ) - 2.5,6, 7, 1 6, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ノナノル - 4 - オキサ 1 3.1 4 - VE PP - 4.8 - 1 > 1 - m - 7 = = レンPGI

3 - アカルポギシ- 3 - ヒドロキシメチル - 1 5 - (2-クロロフエニル) - 2,5,6,7,1 6,17,18. 19.20-/ナノル-4-オヤサ-13.14-ジ ヒアロー 4.8 - インター血ーフエニレン PG Ia 3-アカルポキシ-3-ヒドロキシメテル-15 - (3-クロロフエニル) - 2,5,6,7,1 5,17,18, 19.20-/ナノル・4-オキサ-13.14-ジ ヒドロ- 4.8 - インターローフエニレン PG Is 3-アカルポキシ-3-ヒドロキシメチル-15 - ( 4 - クロロフエニル ) - 2, 5, 6, 7, 1 6, 1 7, 1 8, 19.20-ノナノル-4-オキサ-13.14-ジ ヒドロ- 4.8 - インターローフエニレン PG Ia 3 - デカルポキシ - 3 - ヒドロャシメチル - 1 6 ・メナル-16-フエエル-2,5,6,7,18,19,20 - ヘプタノル・4 - オキサ・1 3.1 4 - ジヒドロ - 4.8 - インタ・m・フエニレン PG I: 16.16-015-2-77024-9-3-6

ドロキシメチル・17-フエニル・2.5,6,7,18.

19,20-ヘアタノル-4-オキサ-13,14-ジヒドロー 4.8 - インター m - フエニレン PGIs 15-シクロペンチル-3-デカルポキシ-3-ヒドロキシメナル ~ 2, 5, 6, 7, 1 6, 1 7, 1 8, 19,20 - ノナノル・4 - オキサー1 3.1 4 - ジヒドロー 4.8 - インチ・m - フエニレン PG Ia 15-シクロヘキシル-3-デカルボキシ-3-ヒドロキシメチル- 2, 5, 6, 7, 1 6, 1 7, 1 8, 19,20 - ノナノル・4-オキサ・1314-ジヒドロ・ 4,8 - インターm - フエニレン PG I: 16-シクロペンテル-3-デカルポキシ-3-ヒドロキシメテルー 2.5.6.7.1 7.1 8.1 9.2 0 -オクタノル・4ーオキサー1314-ジヒドロー 4.8 - インターローフエニレン PG [a 16-シクロヘキシル・3-デカルポキシ-3-ヒドロキシメチル-2.5.6.7.1 7.1 8.1 9.2 0 -オクタノル・4 - オキサー 1 3.1 4 - ジヒドロー 4.8 - インターローフエニレン PG Is

## 特開昭62-265279 (52)

17-シクロヘギシル-3-デカルボキシ-3-ヒドロキシメテル-2,5,6,7,18,19,20-ヘデ タノル-4-オキサ-13,14-ジヒドロ-4,8 -インタ-m-フエコレンPGI<sub>8</sub>

16-シクロヘキシル-3-デカルポキシ-3-ヒドロキシメテル-16-メテル-2,5,6,7,18, 19,20-ヘプタノル-4-オキサ-13,14-ジヒドロ-4,8-インタ-エーフエエレンPGIs 17-シクロヘキシル-16,16-ジメテル-3 -デカルポキシ-3-ヒドロキシメチル-2,5,6, 7,18,19,20-ヘプタノル-4-オキサ-13, 14-ジヒドロ-4,8-インタ-エーフエエレン PGIs

符を挙けるととができる。

 $R_1$  が  $-C = C - CH_2 - OH$  である場合について列記すると 3 - f カルポキシ -3 - f ドロキシメチル -2.5

6.7,20-ヘプタノル-3,3,4,4-テトラデヒド

ロ - 4.8 - インタ・m - フエニレン PG I<sub>2</sub>

3 - アカルポキシ-3 - ヒドロキシメナル - 2.5, 6.7 - テトラノル - 3.3.4.4 - テトラアヒドロ -4.8. - インタ - ロ - フエニレン PG Is

3 - アカルボキシ-3 - ヒドロキシメテルー2 0m - ホモ-2,5,6,7 - テトラノル-3,3,4,4 - テト ラテヒドロ-4,8 - インタ-m-フエエレンPGIa 3 - アカルボキシ-3 - ヒドロキシメテル-15 - メテル-2,5,6,7 - テトラノル-3,3,4,4 - デ トラアヒドロ-4,8 - インタ-m-フエニレン PGIa

3 - アカルボキシ- 3 - ヒドロキシメチル- 1 6
- メテル- 2,5,6,7,2 0 - ヘアメノル- 3,3,4,4
- テトラアヒドロ- 4,8 - インメーローフエニレンPGT

3 - アカルギキシ - 3 - ヒドロキシメテル - 1 6 - メテル - 2 5 6 7 - テトラノル - 3 3 4 4 - テ トラアヒドロ - 4 8 - インタ - n - フェエレン

## PG-I2

3 - アカルポキシ - 3 - ヒドロキシメナル - 1 6
- メナル - 2 0 a - ホモ - 2, 5, 6, 7 - テトラノル
- 3, 3, 4, 4 - テトラアヒドロ - 4, 8 - インタ - m
- フエニレン PG Ia

3 - アカルポキシ - 3 - ヒドロキシメナル - 1 ? - メナル - 2, 5, 6, 7, 2 0 - ヘプタノル - 3, 3, 4, 4 - テトラアヒドロ - 4, 8 - インタ - m - フェニレ ン PG I:

3 - アカルボキシ- 3 - ヒドロキシメテル - 1 7 - メテル - 2,5,6,7 - テトラノル - 3,3,4,4 - テトラアヒドロ - 4,8 - インタ・m - フエニレン PGIs

3 - アカルポキシ- 3 - ヒドロキシメテル - 1 7 - メテル - 2 0 a - ホモ - 2, 5, 6, 7 - テトラノル - 3, 3, 4, 4 - テトラデヒドロ - 4, 8 - インタ - 四 - フエニレン PG I2

1 6,1 6 - リメテルー 3 - デカルポキシー 3 - ヒ

ドロキシメテル - 2,5,6,7,20 - ヘアタノル - 3,3,4,4 - テトラデヒドロ - 4,8 - インターローフエニレン PG Is

1 6,1 6 - リメテル・3 - デカルポキシ・3 - ヒ ドロキシメテル・2,5,6,7 - テトラノル・3,3,4, 4 - テトラアヒドロ - 4,8 - インメーロ・フエニ レン PG Is

1 6.1 6 - ジメチル- 3 - デカルポキシ- 3 - ヒ ドロキシメテル- 2 0 a - ホモ- 2,5,6,7 - テト ラノル- 3,3,4,4 - テトラデヒドロ- 4,8 - イン チ- m - フエニレン PGIa

3 - アカルポキシ-3 - ヒドロキシメテル-2.5, 6.7,20 - ヘプタノル-18-オキサ-3.3.4.4 - テトラデヒドロ-4.8 - インタ-m - フエエレンPGIs

3 - デカルポキシ- 3 - ヒドロキシメナル- 2,5,6,7 - テトラノル - 1 8 - オキサ - 3,3,4,4 - テトラアヒドロ - 4,8 - インタ - m - フエニレン

# 特開昭62-265279 (53)

PGI:

3 - アカルボキシ-3 - ヒドロキシメテル-20a - ホモ-2,5,6,7 - テトラノル-18 - オキサ-3,3,4,4 - テトラアヒドロ-4,8 - インターロー フエニレンPGIo

1 6, 1 6 - ジメテル・3 - アカルポキシ・3 - ヒ ドロキシメチル・2, 5, 6, 7, 2 0 - ヘアタノル・18 ・オキサ・3, 3, 4, 4 - テトラアヒドロ・4, 8 - イ ンタ・m・フエニレンPG Im

1 6,1 6 - ジメテル- 3 - アカルポキシ- 3 - ヒドロキシメテル- 2,5,6,7 - テトラノル- 1 8 -オキサ- 3,3,4,4 - テトラアヒドロ- 4,8 - イン タ- m - フエニレン PG I:

1 6.1 6 - ジメチル - 3 - アカルポキシ - 3 - ヒドロキンメチル - 2 0 a - ホモ - 2.5, 6.7 - テトラノル - 1 8 - オマサ - 3.3.4.4 - テトラデヒドロ - 4.8 - インタ - m - フエニレン PGIs

3 - デカルポウシ- 3 - ヒドロキシメチル - 1 6-

フェノキシー 2.5, 6, 7, 1 8.1 9, 2 0 - ペンタノル
3.3, 4, 4 - テトラデヒドロー 4.8 - インターmーフェニレン PG I:

1 6, 1 6 - ジメチル - 3 - デカルポキシ - 3 - ヒ ドロキシメチル - 1 6 - フエノキシ - 2, 5, 6, 7, 18, 1 9, 2 0 - ベンタノル - 3, 3, 4, 4 - テトラテヒド ロ - 4, 8 - インターm - フエニレン PG I<sub>8</sub>

3 - アカルポキシ- 3 - ヒドロキシメナル- 1 5
- フェニル- 2, 5, 6, 7, 1 6, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ノ
ナノル- 3, 3, 4, 4 - テトラデヒドロ - 4, 8 - イン
タ- m - フエニレン PGI:

3 - デカルポキシ- 3 - ヒドロキンメテル- 1 6
- フエニル- 2,5,6,7,1 7,1 8,1 9,2 0 - オクタ ノル- 3,3,4,4 - テトラデヒドロ- 4,8 - インタ - m - フエニレン PGIs

3 - デカルボキシ- 3 ~ ヒドロキシメチル- 1 7 - フエニル - 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘデタノル - 3, 3, 4, 4 - テトラデヒドロ - 4, 8 - インターm

- フエニレン PG Io

3 - アカルボキシ - 3 - ヒドロキシメチル - 1 5 - (2 - メチルフェニル) - 2, 5, 6, 7, 1 6, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ノナノル - 3, 3, 4, 4 - テトラアヒドロ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PG I<sub>2</sub>
3 - アカルボキシ - 3 - ヒドロキシメテル - 1 5 - (3 - フルオロフェニル) - 2, 5, 6, 7, 1 6, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ノナノル - 3, 3, 4, 4 - テトラアヒドロ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PG I<sub>2</sub>
3 - アカルボキシ - 3 - ヒドロキシメテル - 1 5 - (2 - クロロフェニル) - 2, 5, 6, 7, 1 6, 1 7, 18, 1 9, 2 0 - ノナノル - 3, 3, 4, 4 - テトラアヒドロ - 4, 8 - インタ - m - フェニレン PG I<sub>2</sub>
1 6 - メテル - 3 - デカルボキシ - 3 - ヒドロキシメテル - 1 6 - フェニル - 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘプタノル - 3, 3, 4, 4 - テトラアヒドロ - 4, 8

16.16-ジメテルー3ーデカルポキシー3ーヒ

- インターm-フエニレン PGI。

ドロキシメナル・17-フエニル - 2,5,6,7,18, 1 9.2 0 - ヘプタノル - 3.3.4,4 - テトラデヒド ロ-4.8 - インタ-m - フェニレン PG I2 3-アカルポキシ-3-ヒドロキシメチル-15 - シクロペンナル - 2,5,6,7,16,17,18,19,20 - ノナノル - 3.3.4.4 - テトラテヒドロ - 4.8 -インタ・m - フエニレンPG I. 3-アカルポキシ-3-ヒドロキシメチル-15 - シクロヘキシル - 2, 5, 6, 7, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 -ノナノル - 3, 3, 4, 4 - テトラデヒドロ - 4, 8 - イ ンタ・m・フエニレン PGI. 3~アカルギャシー3~ヒドロキシメチル~16 - シクロペンチルー 2. 5, 6, 7, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 -オクタノル・3, 3, 4, 4 - テトラテヒドロ・4, 8 -インチ・m-フエニレン PG Is 3 - デカルポキシ - 3 - ヒドロキシメテル - 16

- シクロヘキシル・ 2, 5, 6, 7, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 -

オクタノル・3,3,4,4 - テトラデヒドロ-4,8 -

## 特開昭62-265279 (54)

インタ・m - フエニレン PG Ia

3 ~ アカルポキシ- 3 ~ ヒドロキシメテル- 1 7 - シタロヘキシル- 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘア タノル- 3, 3, 4, 4 - テトラアヒドロ- 4, 8 - イン ターホ-フエニレン PG I<sub>2</sub>

1 6 - メテル - 3 - デカル # キシ - 3 - ヒドロキ シメナル - 1 6 - シクロヘキシル - 2,5,6,7,1 8, 1 9,2 0 - ヘプタノル - 3,3,4,4 - テトラテヒド ロ - 4,8 - インタ - n - フエユレン PGIz

1 6,1 6 - ジメテル - 3 - アカルポキシ - 3 - ヒ ドロキシメテル - 1 6 - シクロヘキシル - 2,5,6,7,1 8,1 9,2 0 - ヘアタノル - 3,3,4,4 - テトラ デヒドロ - 4,8 - インターm - フエニレン PGIa 1 6 - メテル - 3 - アカルポキシ - 3 - ヒドロキ シメテル - 2,5,6,7 - テトラノル - 3,3,4,4,1 8,1 8,1 9,1 9 - オクタデヒドロ - 4,8 - インター エーフエニレン PGIa

16-メナル・3-デカルボキシ・3-ヒドロキ

ンメナル - 2 0 a - ホモ - 2,5,6,7 - ナトラノル
- 3,3,4,4,1 8,1 8,1 9,1 9 - オクタアヒドロ 4,8 - インタ - 血 - フエエレン PGIs

1 6, 1 6 - ツメテル - 3 - アカルポキシ - 3 - ヒ ドロキシメテル - 2, 5, 6, 7 - テトラノル - 3, 3, 4, 4, 1 8, 1 8, 1 9, 1 9 - オクタアヒドロ - 4, 8 - イ ンタ - m - フエニレン PG I<sub>2</sub>

1 6, 1 6 - ジメテル - 3 - デカル ボキシ - 3 - ヒ ドロキシメテル - 2 0 a , 2 0 b , 2 0 c , 20 d - テトラホモ - 2, 5, 6, 7 - テトラノル - 3, 3, 4, 4, 1 8, 1 8, 1 9, 1 9 - オクタデヒドロ - 4, 8 - イン タ - m - フエニレン PG Ia

を挙げることができる。

(以下京日)

本希明の化合物のうち、R<sub>1</sub>が一OCH<sub>2</sub>COOH、 一OCH, COOMe、一C=C-COOH 又は一C=C-COOMe であり、R。が水果である化合物は下配反応式<u>1</u> にボす工程によって製造するととができる。 反応式<u>1</u>の工程においてYはOCH, 又はC=Cを 示し、R<sub>1</sub>。はアセチル格又はペンゲイル場を示す。

## 特開昭62-265279 (55)

上記反応式<u>1</u>中、工程1は式1のアルデヒドを 一般式

(式中R3は前記定義に同じ)のホスホンשジメナルのナトリウム均又はカリウム場と反応させる ととにより容易に達成できる。 この反応は通常ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン(THP)、 ジオキサンなどのようなエーテル系の海媒中で実施される。 適常はジメトキシエタン又はテトラヒドロフランを用いれば十分好ましい結果が得られる。

られる。一般に、この環元削減を用いて工程 2 を 実施する場合はぼ 0 でが特に好ましい。

工程2の実限後、通常化合物 I は 1 5 α 体とその異性体である 1 5 β 体の混合物として得られる。 化合物 I はこれらの異性体混合物のまま工程 3 の 原料として用いられる。

工程3は化合物』のアセチル基又はペンゲイル 基を除去する工程である。この目的のためにはい わゆるエステル交換の技術が応用される。通常と の目的のためには、化合物』をメタノールに溶解 し、ついで吸水の炭酸ナトリウム、炭酸カリウム。 ナトリウムメトキンドなどのような塩基を触媒量 加える。反応迅度は一30℃~80℃の範囲から 適宜選択されるが、通常は室風で十分好ましい反 応速度が得られる。

工程3の終了後15α体『と15β体》はカラムクロマトグラフィーの技術によつて分娩される。 このためには通常シリカゲルを担体とし作領エテ うな遊元剤としては、水水化ホり器距殆 424
(乙(BH4)2)、アルミニウムイソプロボキシドで代数されるアルミニウムアルコキシド、水紫化リチウムアルミニウムとピスフェノールの組合せ、水変化ホウ素ナトリウムと三塩化セリウムの組合せ、ツイソプテルアルミニウム(2.6 ージメテルフェノキシド)等が好ましく用いられる。通常の実施には水器化ホウ素ナトリウムと三塩化セリウムを組合せて用いれば十分好ましい結果が得られる。との場合にはメタノールが吸も好ましい溶媒として用いられる。水衆化ホウ窯運鉛や有機アルミ系、プラン、ジメトキシエタンなどのようなエーテル系の溶媒が好ましく用いられる。

工程2の反応は通常ー110℃~1110℃の絶 関の偏促で適宜実施されるが、水楽化水クスナト リウム/三塩化セリウム系過元剤を使用する場合 にはー10℃~室温の範囲の温度が好ましく用い

ルとシクロヘキサンの社合溶媒によつて展別部出 すればよい。

反応式1中一般式1で示される出発化合物のうち、Yが0CH。であるものは下記反応式2(R14は前配定接と同じ)によつて製造することができる。実施のための詳細は後記参考例に述べられている。

# 狩開昭62-265279 (56)

反応式 2

反応式1の一般式1の化合物でYがC=Cである化合物は下配反応式3化示す工程化よって製造することができる。Ru の定益は先に同じ。実施のための評価は後記参考例に述べられている。

反応式 3

(以下汆白)

#### 特開昭62-265279 (57)

本発明の化合物のうち、Riが・Y-COOR。
(Yは前配定鏡と同じ)であり、Riが水素又は
個イオンでない場合、すなわちRiがエステル選
基である場合の化合物は、相当するRiが水素で
あるカルボン限をエステル化するととによつて製
造できる。エステル化方法は種々知られているが、
ジアプアルカンを作用させる方法、カルボン線の
銀塩又は第三級アミン塩に活性ハロゲン化物を作
用させる方法、混合機無水物法等が本発明化合物
の製造には特に好ましく用いられる。

ジアゲアルカンを用いる第一の方法では、カルボン酸とジアゲアルカンとを溶鉄中で接触させる ととで容易に目的物を得るととができる。ジアゲ アルカンとしてはジアゲメタン、ジアゲエタン、 ジアゲアロバン、ジアゲデカン等をあげることが できるが、勿論これらに限定されない。

第二の方法では、通常カルポン酸の銀塩叉は第 三級アミン塩をシメテルホルムアミド。アセトニ

プロパノール、プタノール、オクタノール、デカ ノール、イソプロパノール、2・エナルヘキサノ ール.ペンジルアルコール.p-プロモペンジル ナルコール . フエネチルアルコール . シクロペン チルアルコール,シクロペンチルメチルアルコー ル、シクロヘキサノール、シクロヘキシルメチル ・ アルコール、2 - メトキシエタノール、2 - (2 - メトキシエトキシ ) エタノール、ヒドロキシ酢 酸メチルエステル。乳酸エチルエステル。ド・ヒ ドロキシ脳酸メチルエステル、2~プチン・1~ オール、2 - ペンチン・1 - オール、1、3 - ジ -(0)-メナルグリセリン、1、3-ジアセチルグ リセリン,フエノール,ヮープロモフエノール. п-フルオロフエノール、3、4-ジクロロフエ p - メチルフエノール , 3 , 4 - ジメチルフエノ ール,ヮーメトキシフエノール,4-フエノキシ

トリルなどのようなアプロティックな極性容低中で活性ハロゲン化物と反応させることにより実施される。活性ハロゲン化物の例としては、塩化ペンジル、臭化ロープロモペンジル、臭化ローメトキンペンジル、臭化ローフエニルペンジル、フエナシルプロミド、ロープロモフェナシルプロミド、ローペンザイルフェナシルプロミド等をあげることができるが勿論これらに吸定されない。

銀三の混合酸無水物法は最も適用範囲が広く本 発明のエステル化合物の大学はこの方法によつて 製造される。この方法では、まずカルボン酸の能 をクロロ炭酸エテル。塩化ピパロイル。又はp-トルエンスルホン酸塩化物と反応させて混合酸無 水物を生成させ、ついで過剰量のアルコールR40H (R4は前配定鏡に同じであるが、水素、除イオ ンではない)を加えて加熱すればよい。アルコー ルの具体例をあげると、メタノール、エタノール。

フェノール,p - ペンゲイルアミノフェノール等をあげるととができるがとれに限定されるととは ない。

本発明の化合物のうち $R_1$ が $-Y-CON < R_6$  (Y,  $R_0$ ,  $R_6$  は前記定務に同じ)であらわされる化合物は本発明の化合物中 $R_1$ が-Y-COOH (Yは前記定義と同じ)である化合物をアミド化するととによつて得られる。

とのためにB」が「Y-COOH(Yは前記定録と同じ)である本発明の化合物に毎三級アミンを反応させてカルボン酸の新四級アンモニウムなとし、ついでクロロ炭機エテル又はロートルエンスルホン酸塩化物と反応させて進合機無水物とし、ついで式 BSNHで表わされるアミンを加えて加盟する。アミンとして具体的な例をあげれば、アンモニア、N・メテルアミン、N・ジェテルアミン、N・ジェテルアミン、アニリン、ロープロモアニ

## 特開昭62-265279 (58)

リン、シタロへキシルアミン、シクロペンテルア ミン、N - ペンジルアミン、フェネテルアミン、 モルホリン、ピペリジン等をあげることができる がこれらに限定されない。

本発明の化合物のうち、B1が「Y-CH2OH (Yは前記定職と同じ)である化合物は、本発明 の化合物のうちのB1が「Y-COOCH3 (Yは前 記定職と同じ)である化合物を金銭水業化物で遊 元することにより製造することができる。金銭水 業化物としては水素化リチウムアルミニウムが好ましく用い ちれるが、これらに限定されない。水素化ジイソ プナルアルミニウムを用いる場合には、通常トル エンのような鋭化水素を溶鍼として「78℃~60 での範囲の温度で違元すればよい。水業化リチウムアルミニウムを用いる場合には、エーテル又は ナトラヒドロフランのようなエーテル系の溶鉄が 好ましく用いられる。

を相当する式目のα.β-不飽和ケトンに酸化する工程であり、このためには通常一般式質の化合物を二塩化メタン中で活性二酸化マンガンによって酸化すればよい。

工程-2は大工で表わされるケトンのアルキル化工程であるが、とのためには一般式工のケトンを適場に過剰量のアルキル化剤と反応させればよい。アルキル化剤としては R。Mg C R。R。Mg Br 又は R L 1 が通常好ましく用いられる。 さらに好ましくは これらのアルキル化 耐と 無水三塩化セリウム とから得られる錯体が用いられる。 反応はー78℃~ 金温の範囲の 强度で適宜実施すればよいが、通常は 試験とケトンをー78℃で適合し、徐々に 宝風まで温度を上昇させる 方法が採用される。一般式 X において R 1 が - Y - COOR 4 (Y は前記定義に同じであり、 R 4 は 陽イオン又は 水流ではない)である場合には、 反応式 1 の工程 4 と同様に加水分解することにより R 1 が - Y - COOH(Y

本発明の化合物のうち、Xが-CH=CH-であり、Bェが水素でない化合物は下記反応式4に示す工程を実施することによって製造できる。

反応式4の工程-1は式質のアリルアルコール

は前記定義に同じ)である一般式Xの化合物に変 集できる。

本発明の化合物のうち、R1が-OCH2COOR4,
-OCH2CH2OH、又は - OCH2CON (R6) (R4.

R5.R6 は前記定義に同じ)であり、Xが
-CH2CH2 - である化合物は、相当するXが
-CH=CH- である化合物を水素添加するととによって製造できる。との目的のためには、Xが
-CH=CH- である化合物をパラジウム,パラジウム/炭素、酸化白金、ラネーニッケル等の独談によって水源すればよいが、通常は金風パラジウム又は活性炭担持パラジウムが好ましく用いられる。 溶鉄としてはメタノール、エタノール、酢梨エチル等が通常好ましく用いられるが、勿論とれた限定されるものではない。

本明細督中で本発明の個々の化合物は光学活性 体の報逸式をもつて示されているが、この一般式 は 4 休、 8 体及び84体をも扱わすものとする。

# 特開昭 62-265279 (59)

ヌ、反応式中の式も光学活性体の一方についての 構造式で示されているが、とれらの工程は 4 体、 8 体及び 4 8 体について全く同様に適用できるも のである。

反応式 1 の工程を必体について実施した場合、 ラセミ体として得られる式 IV、式 N 又は式 N の化 合物は光学活性のカラムクロマトグラフィーの技 術によつて容易にその 4 体及び 8 体に分離できる。 一般式 1 中で Y が - OCH s - である光学活性化 合物が望まれる場合には下記反応式 5 が用いられ る。反応式 5 の各工程の詳細は後述の参考例に示す。

反応式 5

本発明の化合物は強力な血小板凝集抑制作用、 血小板粘滑抑制作用、血管拡張作用、胃管分泌抑 制作用、胃粘膜細胞保護作用、気管支筋弛緩作用、 黄体退行作用、子官筋収縮作用等の楽理作用を有 している。

本発明の化合物はその強力な血小板聚集抑制作

用、血小板粘着抑制作用、血管拡張作用を有しているため、高血圧症、心筋梗塞、狭心症、脳梗落等の虚血性脳疾患、TIA、末梢循環障害(パヤージャー氏病、レイノー病、ペーチェット病、血栓性血小板減少性紫斑病、動舒感等、肝・脊障等等)アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、機尿病に併発する血小板機脈降等、制膜血管閉塞症、高脂血症、提動科等の治域と予防に有効である。

との目的のためには、通常静脈注射、動注、筋 性、経度、皮下又は軽口で本発明の化合物が投与 できる通常経口又は直腸投与の顔には 0.0 1 四/ タ/日~10 四/四/日の範囲で1日1~4回に わけて投与される。点隔静注又は動注の場合には 0.1 ng/kg/分~1 r/kg/分 の範囲で投与す れば好ましい結果が得られる。通常の時往、筋注、 皮下注の場合には 0.0 1 ng/kg/日~10 m/ タ/日の範囲で1日1~4回にわけて投与する。 とれらの投与の場合、その投与低は上配の範囲か

## 特閒昭62-265279 (60)

ら患者の年令、性別、状態及び裏刺の投与回数等を考慮して選択される。経皮的に投与する場合、その投与量は刺型によつて変化するが、体重に当りの1日の吸収量が0.001 μg/kg~10 mg/kg になるように調節される。

本発明の化合物は血小板の保存の目的のために使用できる。この目的のためには血小板機額被1 m& 当り本発明の化合物 0.0 1 mg~1 sg が加えられる。

本発明の化合物は、人工心肺、人工腎臓、人工肝臓、人工弁、人工血管使用時の血小板の凝集又は粘着の防止の目的に有効である。この目的のためには、経口剤又は往射剤の剤型で使用できる。経口投与の場合には 0.0 1 点線 /kg ~ 1 0 % /kg の本発明の化合物が有効な結果を与える。人工協器への血液流入回路の導入口に点滴の形で投与する方法も有効であり、この際 0.1 ng /kg/分~1 % /kg/分の投与速度で投与される。

本発明の化合物は哺乳動物(属、牛、豚、草など)の性周期の同間の目的に有用である。この目的のためには、通常 0.0 1 以 / kg ~ 1 0 以 / kg の 本発明の化合物を純口、経緯又は筋注投与すればよい。

本発明の化合物は鼻粘膜の充血の除去の目的に有効である。との目的のためには10 mg/ml~10 mg/mlの溶液をエアログルの形で投与するか、0.1 mg/ml~1mg/ml の軟膏、ローション剤、リコメント剤の形で局所投与すればよい。

本発明の化合物は、肝炎、脊炎の症状の改善化 有効である。との目的のためには、0.01 pg/kg ~1 mg/kgの本発明の化合物を経口又は静注で投 与すればよい。

本発明の化合物は癌の転移防止の目的に有用である。この目的のために 0.0 1 点 / は / 日 ~ 1 9 / は / 日 ~ 4 回 に かけて経口又は 併往投与すればよい。 本発明の

本発明の化合物は、十二胎腸溃疡、胃溃疡、慢性胃炎、非ステロイド性消炎緩痛等等の察剤によってひき起される消化器疾患等の予防と治療の目的に有効である。この目的で本発明の化合物を経口又は静注投与する場合、0.01 #3 /㎏/日~1 % /㎏/日の範囲から適当な投与最が選択される。投与国数は通常1~4回/日が遊切である。

本発明の化合物は喘息、気管支炎、肺炎等の疾病時の呼吸の改善のために有効である。 この目的のためには 0.001 ag /kg~1 mg/kgの本発明の化合物を経口又は吸入の刺型で投与すればよい。

本発明の化合物は、降痛の促進、子官製管の強緩と数化の目的に有効である。この目的のためには経口、経臓、又は点滴静注の形で投与するのが好ましい。経口又は経膣投与の場合には 0.0 1 以/kg ~ 5 m/kg の本発明の化合物を投与すればよい。点滴静注の際は 0.1 ng /kg/分~1 ng/kg/分の速度で集剤を投入すればよい。

化合物は点摘静在の形で投与してもよく、この場合は 0.1 ng/kg/分~100 μg/kg/分 の速度で本発明の化合物を投与すればよい。

本発明の化合物は清炎・紅橋の目的に有用である。 この目的のためには 0.0 1 pg / bg/日~1 mg/bg/日のまで、経口もしくは静住投与すればよい。

投与法を応用できる。

以下に本発明を央施例をもつて説明する。

(以下介白)

#### 参考例 1

7 - プロモ - 2α, 5 - ジヒドロキシ - 1β - ヒドロキ シメチル - 3 aβH, 8 bβH - 2, 3, 3 a, 8 b - テト ラヒドロ - 1H - シクロペンタ(b)ペンソフラン(1)

1

5 、 7 - ジプロモ - 2 α - ヒドロキシ - 1 β - ヒドロキシメチル - 3 a β H · 8 b β H - 2 · 3 · 3 a · 8 b - テトラヒドロ - 1 H - シクロペンタ (b) ペンソフラン (1009、275 mmol)を無水 THF(1 し) に静かした裕液に、アルゴン下 0 でで投搾しながらシクロヘキシルマグネシウムクロライドのTHF 溶液 (204規定、296 ml、604 mmol)を加え、反応混合物を室風にもどして30分間を

拌した。この反応混合物にシクロヘキシルマグネ シウムクロライドのTHF密被 (2.04規定、431 w. 879 mmol)を加え、温度を40 ℃にあげて 1時間撹拌した。この反応液を、酸素を飽和させ た無水THF(1.54)中化、-78℃で酸素を 吹き込みながら2時間かけて横下した。横下後さ らに一78℃で2時間批拌し、一35℃まで昇盛 した。とこで複数の吹き込みを止め、磁気を10 分間反応液に吹き込み、0℃に昇温した。得られ た反応協合板に3規定塩酸(800ml)を加え、 さらに亜硫酸ナトリウム(300P、2.38 mol) を水(1.24)に溶解した水溶液を加えて12時 間投禅した。反応被中の結晶を炉別し、初られた 結晶を酢酸エチル(500××2)で洗つた。炉液 を合わせて有機暦を分離し、水層を酢酸エチル (500 m × 3)で抽出した。有機層を合わせて 200叫になるまで激縮し、1規定水域化ナトリ ウム水沼液(14)と酢酸エチル(14)を加え

た。有機層を分離し、1規定水酸化ナトリウム水 溶液(200 ml×3)で再抽出した。水屑を合わ せて酢酸エチル(14)を加えて有機層と水層を 分離した。得られた水陽に8規定塩酸(300~1) と酢酸エテル(14)を加え伊適した。得られた 拍晶を乾燥すると7-プロモ-2α,5-ジヒド ロキシー1 月 - ヒドロキシメチル - 3 a 月 H . 8 b 月 H - 2 , 3 , 3a , 8b - テトラヒドロ - 1 H - シク ロペンク[b]ペンプフラン(49.09、163 mmol) が得られた。炉液を有機層と水間に分離 し、水層を酢酸エチル (500 ml×3)で再抽出 し、有機備を合わせて、水(500㎡)及び飽和 食塩水(500吨)で洗い、無水砒酸マグネシウ ムで乾燥後微縮した。得られた紺晶を酢酸エチル (100 ml×3)で洗い、乾燥すると1-プロモ - 2 a , 5 - 2 E F D + 2 - 1 8 - E F D + 2 1 サル - 3a 月 H , B b 月 H - 2 , 3 , 3a , 8b - テ トラヒドロ・1 H - シクロペンタ(b)ペンゾフラ

## 特開昭62-265279 (82)

ンが 7.5 g ( 2 5.2 mmol)得られた。(金収率 6 8.1 s )。この構造は以下のデータより確認した。

m.p. : 226.5~227 で(メタノールから再結晶)
IR(KBr 法): 3440,3300,3150,2960,2930,
2880,1625,1590,1495,1440,1390,
1360,1330,1320,1310,1250,1240,
1220,1200,1180,1160,1090,1080,
1050,1030,1010,990,960,940,890,
870,840,810,795,740,650,590,550,
450,400 cm -1

NMR(90 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>、4): 1.5-2.0(2H, m); 2.2-2.7(1H,m); 3.1-4.2(4H, m); 4.5-4.9(2H,m); 4.9-5.3(1H,m); 6.72(1H,d,J=2.0Hz); 6.86(1H,dd,J=0.7,2.0Hz); 9.3-9.8(1H,解 広いょ)

MASS(EI 注 m/e) 300, 302 (M<sup>+</sup>)

テトラヒドロ・1 H・シクロペンタ(b)ペンゾフ ラン(56.49、187 mmol)をメタノール(44) に50℃で符解させ、重風まで冷却した。この辞 液に水酸化カリウムのメタノール潜放(0.81 規 定、367 ml、187 mmol) を加え1時間提择し た。得られた反応被をロータリーエパポレーター で政権し、其空ポンプで乾燥した。得られた結晶 に DMF (14)を加えて賠償液とし、この賠償液 に、プロモ酢酸メナル(4 2.9 f、 280 mmol) をDMF(80ml)に密かした溶液を加え、窒息で 2時間提押した。被圧下で反応液中のDMP(900) ■ )を留去し、水(700g)と酢酸エテル(1 4 )を加え、得られた結晶を炉通し、乾燥すると 担1-プロモ-2α-ヒドロキシ-18-ヒドロ キンメナル - 3a/H.8b/H-2.3.3a.8b-ナト ラヒドロ・1H - 5 - シクロペンタ[b]ペン ソフラニル オキシ酢酸メナルが52.6%もれた。炉液の有機 周と水簾を分離し、有機層を飽和食塩水(400 ml)・

元素分析

計算値 (CiaHiaOaBrとして) 契鋼値

C 47.86

C 47.79

H 4.35

H 4.47

#### 参考例·2

 $2\alpha$  - ヒドロキシ -  $1\beta$  - ヒドロキシメナル -  $3a\beta$  H .  $8b\beta$  H - 2 , 3 , 3a , 8b -  $\beta$  トラヒドロ - 1 H - 5 -  $\psi$  クロペンタ(b)ペンプフラニルオキシ - 酢酸メナル(2)

2

7 - プロモー 2 α , 5 - ジヒドロキシ - 1 β -ヒドロキシメチル - 3 a β H , 8 b β H - 2 , 3 , 3 a , 8 b -

で洗い、無水磁酸マグネシウムで乾燥し、換船すると15.4 fの残盗が得られた。得られた租結品の一部をエタノールより再結晶して純粋な7-プロモ-2α-ヒドロキシ・1β-ヒドロキシメチル-3aβH,8bβH-2,3,3a,8b-ナトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ(b)ペンプフラニルオキン酢酸メテルを得た。この構造は以下のデータより確認した。

m.p.: 174.8~176.3 C

IR(KBr法): 3270,3070,2925,2875,1740,

1610,1580,1470,1430,1390,1350,

1340.1320.1290.1270.1240.1220.

1195,1150,1120,1100,1070,1040,

1015.960.900.860.795.730.700,

660,620,600,530,480,430 cm -1

 $NMR(90MHz, DMSO-d_6, \delta): 1.5-2.0(2H,m);$ 

2.2 - 2.6 (1H ,m); 3.2 - 4.0 (4H, m);

3.7 0 (3H, s); 4.6 - 4.9 (2H, m); 4.8 0

## 特開昭 62-265279 (63)

(2H,m)

MASS(EI法、m/e):372、374(M<sup>+</sup>)

元素分析

計算値(C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>O<sub>6</sub>Brとして)

実調値

(2H, s); 5.0 - 5.4 (1H, m); 6.8 - 7.2

C: 48.27 C: 48.36

H: 4.59 H: 4.82

再抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水(100 **w )で洗い、紙水碗はマグネシウムで乾燥し、鮭** 箱すると48.09の租耕品が得られた。これを酢 散エナルで再結晶すると純粋な白色結晶の2α~ ヒドロキシ・1 8 - ヒドロキシメチル - 3a8H. 8b/H-2,3,3,8b-チトタヒドロ-1H-5 - シクロペンタ [b]ペンソフラニルオキン酢酸 メチル (37.78、128 mmol)が得られた。 世 液を微縮後カラムクロマトグラフィー(シリカゲ ル:アセトニトリル/塩化メチレン1:3~1:1) によつて精製し5.50g(18.7 nmol)の2α-ヒドロキシ - 1 8 - ヒドロキシメチル - 3a8H. 8b/11-2,3,3a,8b-719280-1H-5 ~ シクロペンタン [b] ペンプフラニルオキシ酢 奴メナルが得られた。(全収率78.5%)。との 構造は以下のデータより確認した。

m.p.: 101.5 - 102 C (酢酸エチル/シクロヘキサン より将結晶 )

IR(KBr法): 3260.2930,1750,1740,1620,

1590.1490.1460.1440.1400.1335.

1300,1270.1250.1220.1200,1170,

1110.1090.1050.1030.1010.960.

910.850.770.740.700.680.650.610.

560,540,370,360 cm <sup>-1</sup>

NMR(400MHz, CDC2, 8): 1.95 - 2.0(1H,m);

2.10 (1H, ddd, J=4.9, 7.8, \$14.0Hz);

2.1 7 (1 H, dq, J = 5.6, 8.0 Hz); 2.3 - 2.4

(1H, m, TNJ-N); 2.59(1H, dt, J=

6.8 , 1 4.0 Hz ); 3.4 4 (1H , 1 , J= 8.0 Hz);

3.7 - 3.8 (1H .m); 3.78 (3H, s); 3.9 -

4.0 (1H,m); 4.1 ~ 4.2 (1H,m); 4.7 1(1H,

d, J=16.1Hz); 4.73(1H, d, J=16.1ik);

5.21 (1H.ddd, J= 4.9.6.8, 8.0 Hz); 6.72

(111.d.J=7.8Hz); 6.78(1H.t.J=

7.8Hz); 6.85 (1H,d,J=7.8Hz)

MASS(EI法、m/e):294(M<sup>+</sup>)

#### 元米分析

8計算値(C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>として) 実例値 C: 61.21 C: 60.99 H: 6.17 H: 6.11

#### 台灣例 3

2α-ペンソイルオキシ-1β-ヒドロキシメ チル-3aβH,8bβH-2,3,3a,8b-テ トラヒドロ-1H-5-シクロペンタ(b)ペンケ フラニルオキン作成メチル(3)

3

# 特開昭62-265279 (64)

2α -ヒドロキシ - 1β -ヒドロキシメチル -3a / H , 8 b / H - 2 , 3 , 3 a , 8 b - + > > E ドロ・1H - 5 - シクロペンタ(b)ペンソフラニ ルオキシ酢酸メナル ( 4 2.4 f , 1 4 4 mmol)を無 水THF(600g)に落かし、この溶液に無水 トリエチルアミン (90.3 ml, 648 mmol) と 塩化トリテル (9 0.3 F , 3 2.3 mmol)を加えて 7時間遺流した。反応混合液を0℃に冷却し、無 水トリエチルアミン ( 8 0.2 ml , 5 7 5 mmol)と ペンソイルクロライド (5 0.2 ml, 4 3 2 mmol) を加え、室風で14時間投掉した。この反応混合 物を0℃に冷却し、メメノール(200㎡)と 5.2 4 規定のメタノール塩酸(100 ml,524 inmol)を加えて重風で12時間提拌した。つづい て協合物を0℃に冷却し、炭酸水未ナトリウム30 タを加えて pil = 7 とした。微縮後得られた残渣 に酢ロエテル(800g)を加えて戸過し、得ら れた結晶を酢酸エナル(400××3)で洗つた。

ア液を合わせて、1 L K なるまで濃縮し、この機 縮液に1規定塩酸(200㎡)を加えて分離し、 有機脂を水(200㎡×3)、飽和食塩水で洗い、 無水銀酸マグネシウムで乾燥した。酸稲後豊盗を カラムクロマトグラフィー(シリカゲル:酢酸エ テル/シクロヘキサン1:10~1:1) K よつ て精製すると白色結晶の2α-ペンパイルオキシ -1β-ヒドロキシメテル-3aβH,8bβH-2,3,3a,8b-テトラヒドロ-1H-5-シクロペ ンタ(b)ペンソフラユルオヤン酢酸メテル(47.2%、 119 mmol)が8239の収率で得られた。この 構造は以下データより確認した。

m.p. : 52 - 54で(エーテルから再結晶)

IR(KBr法): 3520,3400,3060,3000,2950, 2890,1740,1710,1820,1600,1490, 1470,1440,1390,1370,1320,1300, 1280,1230,1190,1180,1160,1110, 1070,1040,1020,1000,990,970,950,

920.875.840.820.760.740.720.640. 600.550.520cm<sup>-1</sup>

NMR (400 MHz, CDC \(\text{CL}\_3\), \(\text{a}\): 2.1 - 2.2 (1 H \cdot m);

2.45 (1 H \cdot dt, J = 3.6 \cdot 15.1 Hz); 2.50

(1 H \cdot m); 2.63 (1 H \cdot dd \cdot J = 5.9 \cdot 6.8 \cdot dd \cdot J = 5.9 \cdot 6.8 \cdot dd \cdot J = 5.0 \cdot 6.8 \cdot dd \cdot J = 5.0 \cdot 6.8 \cdot dd \cdot J = 5.0 \cdot 8.8 \cdot dd \cdot J = 5.0 \cdot 8.8 \cdot dd \cdot J = 16.1 Hz); 4.68

(1 H \cdot d \cdot J = 16.1 Hz); 5.35 - 5.45 (2 H \cdot dd \cdot J = 7.4 Hz); 6.74 (1 H \cdot dd \cdot J = 7.4 Hz); 6.77 (1 H \cdot t \cdot J = 7.4 Hz);

7.31 (2 H \cdot t \cdot J = 8.0 Hz); 7.49 (1 H \cdot t \cdot t \cdot J = 8.0 Hz);

J = 8.0 Hz); 7.62 (2 H \cdot d \cdot J = 8.0 Hz)

MASS(EI法, m/e):398(M<sup>+</sup>)

## 元常分析

計算値 (C<sub>12</sub>[J<sub>27</sub>O<sub>7</sub>として) 実例値 C: 6 6.3 2 C: 6 6.1 0 II: 5.5 7 H: 5.5 9

#### 台灣例 4

2α-アセトキシ-1β-ヒドロキシメチル3πβH,8bβH-2,3,3n,8b-テトラヒド
ロ-1H-5-シクロペンタ(b)ペンソフラニル
オキシ酢酸メチルエステル(4)

アルゴン気洗下、2α-ヒドロキシ-1β-ヒ ドロキシメナル - 3aβH,8bβH - 2,3,3a, 8b-テトラヒドロ-1H - 5 - シタロペンタ[b] ペンゾフラニルオキシ酢酸メナルエステル(22.00 タ,74.7 mmol) を無水THF(400 ml) に初かし、 この格液に無水トリエナルアミン(46.2 ml,332

## 特問4462-265279 (65)

メチル・3 a pH . 8 b pH - 2 , 3 , 3 a , 8 b - チトラヒドロ - 1 H - 5 - シクロペンタ(b)ペンソフラニルオキシ酢酸メチルエステル(17.179,5 1.0 mmol)が 6 8.3 多の収率で得られた。m.p.: 8 2.5~8 3 C (酢酸エチル/シクロヘキサンから再結晶、無色針状結晶)

IR(KBr法): 3510.2970.2950.2925.2880.

2820.1724.1617.1592.1491.1467.

1439.1429.1376.1369.1332.1317.

1298.1245.1190.1150.1110.1075.

1060.1013.980.962.927.894.841.

822.784.769.732.706.654.637.609年

NMR(400 MHz.CDC 43.8): 1.82(1 H. 幕広いま);

1.87(3H,s); 2.24~2.32(2H,m); 2.53~2.62(1H,m); 3.67~3.78(3H,m); 3.79(3H,s); 4.73(2H,s); 5.07 (1H,dd,J=12.21,6.35Hz); 5.25~ 5.31(1H,m); 6.70~6.90(3H,m)

MASS(EI法,m/e):336(M<sup>+</sup>)

mmol)と塩化トリチル(46.899,168 mmol)

を加えて、7時間遺流した。との反応進合物に無

水ピリジン (100.2 ml, 1.24 mol)と無水酢煦

(49.1 ml, 0.520 mol)を加え室風で48時間提 拌した。との反応混合物を0でに冷却し、メタノ

ール塩酸 ( 5.2 4 規定、 2 1 5 M 、 1.1 3 mol )

を加えて盆風で10時間投丼した。つづいて反応 混合物を0℃に冷却し炭酸水果ナトリウム(120

9,1.43 mol)を加えて pH 7とし、沈殷を伊過

した後、萨薇を做職した。残盗に水(100ml)を加え、これを酢酸エチル(100ml×5)で抽

出し、ついで酢酸エチル層を1規定塩酸(100

ml)、炭酸水果ナトリウム水溶液(100ml)、

水(200㎡)、飽和食塩水(200㎡)で洗い、

無水硫酸ナトリウムで乾燥後、機縮した。得られ

酢酸エチル/シクロヘキサンニ1:1)で分賦精

殺すると、2 α - アセトキシ - 1 β - ヒドロキシ

た残盗をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル,

元常分析

計算值(C1+H20O+): 実測値

C: 60.71 C: 60.91

H: 5.99 H: 6.03

#### 多考例 5

d - 7 - プロモ - 2 α - ヒドロキシ - 1 β - ヒドロキシメテル - 3 a β H . 8 b β H - 2 , 3 , 3 a , 8 b - テトラヒドロ - 1 H - 5 - シクロペンタ(b) ペンゾフランカルポン酸(5)

5~

de - 7 - プロモー2 a - ヒドロキシー18 -ヒドロキシメチル - 3a/H . 8b/H - 2 . 3 . 3a. 8b - テトラヒドロ - 1H - 5 - シクロペンタ(b) ペンプフランカルポン酸 (32.5 f, 99 mmal)及 びd - cis -N - ペンジル - 2 - ヒドロキシメチルシ クロヘキシルアミン (21.7%、99 mmol)をエタノー ル(70g)に加熱松解させたのちに宝鼠まで冷 却し、 d - カルポン酸・ d - アミンの塩の種品を 扱種し、三日間放催した。得られた結晶を、さら にエタノール(70៧)で、次に50多メタノー ル水裕敬(10㎡)で再始品するとは-7-プロ モー2α - ヒドロキシ・1 β - ヒドロキンメチル - 3 a \$ H . 8 b \$ H - 2 . 3 . 3 a . 8 b - 7 + 7 c f o - 1 H - 5 -シクロペンタ [b] ペンゾフランカルボン酸・ d-cis-N-ペンジル-2-ヒドロキシメチルシ クロヘキシルアミン塩が 5.3 0 9 得られた(収率 9.8 % )。この結晶を滋留水(40 ml)に分散さ せらN - 硫酸(5m)を加え30分間批拌すると

# 特開昭 62-265279 (66)

d-カルポン酸が析出した。これを河通した後、 結晶をアセトン(10.ml)で洗浄し、乾燥して、 d - 7 - プロモ - 2 a - ヒドロキシ - 1 8 - ヒド ロキシメナル - 3aBH,8bBH-2,3,31-8b - テトラヒドロ - 1 H - 5 - シクロペンタ [b] ペンゾフランカルポン歳を得た(収益 3.0 0 ま、 収率 9.3 % )。光学純度はジアソメメンによりカ ルポン酸をメチルエステルに変換した後液体クロ マトグラフィーにより砌定した。

光学純度 99≶以上

カラム:YHC-pack A-KO3 4.6ダ×250 ma

洗 道:1≠/min

oven temp : room temp

旋光度  $(a)_n^{20} = +15.2°(c=0.92. メダノール)$ 

m.p.: 115.5 ~ 116.5 C

IR(KBr法):3640.3500.3400~2500.3110.

2980.2850.1695,1650.1605,1450.

1390,1370,1350,1335,1305,1300, 1260.1240.1220.1170.1120.1075. 1020,995,950,915,885,870,840,795. 790,690,655,620,560,525cm -1 NMR (400 MHz, CDC L4 - DMSO - d4, 4): 2.02~2.10 (2H,m); 2.50~2.57(1H,m); 2.80~ 3.20 (3H.bs); 3.60 (1H.t.J=7.811z); 3. 65 (1H.dd, J=5.4.10.5Hz); 3.78 ( 1H , dd , J = 5.4 , 10.4 Hz ); 4.01 ( 1H , q.J=6.5Hz); 5.31(1H,ddd,J=5.4,

7.8,9.3Hz); 7.52(1H.m); 7.81(1H.

MASS(EI法、m/e):328,330(M<sup>+</sup>)

d.J = 2.4 Hz)

高分解能マススペクトル

計算値(CisHisOsBr,M+): 327.9909

**突刺傾(M<sup>+</sup>)** : 327.9928

d - 2 α - ヒドロキシ - 1 β - ヒドロキシメナ ルー 3 a B H . 8 b B H - 2 . 3 . 3a . 8 b - ナトラ ヒドロ - 1H ・5 - シクロペンタ (b) ペンソフラ ンカルポン酸メテルエステル (8)

d - 7 - プロモ - 2 a - ヒドロキシ - 1 8 - ヒ ドロキシメテル - 3 a Ø H , 8 b Ø H - 2 , 3 , 3 a , 8b -ナトラヒドロ - 1H - 5 -シクロペンタ[b] ペンソフランカルポン酸(29.18g , 88.4 mmol)をメタノール(1.5 ~)に前かし、10メ パラジウム活性災(3g)を加え水米雰囲気下室

温で2時間投掉した。次にアルゴン下で反応放を 3 時間意識した後炉過した。炉液を設縮し、残液 に水(200m)を加え、クロロホルム(300m ×3)で抽出し、総和食塩水(100㎡)で洗い、 無水硫酸マグネシウムで乾燥し、凝縮すると 2 2.3 すの租結晶が得られた。これを酢酸エテルで再結 品するとプリズム結晶の d - 2α - ヒドロサシー 1 月 - ヒドロキンノナル - 3 a 月 H , 8 b 月 H - 2 , 3 , 3 a , 8 b - テトラヒドロ - 1 H - 5 - シクロ ペンタ [b] ペンソフランカルポン酸メチルエステ ル(20.879,79.1 mmol,収率89.4多)が得 られた。この構造は以下のデータにより確認した。 **換光度**  $\left(\alpha\right)_{D}^{20} = +109.8^{\circ}\left(c = 1.028, メタノール\right)$ m.p. : 154~155C

IR(KBr法): 3280,3170,3030,2990,2950.

2900,1720,1605,1445,1430,1370.

1355,1315,1275,1250,1220,1190,

1170,1140,1105,1075,1065,1055.

特開昭62-265279 (67)

1040.1015.995.965.930.905.880. 855.840.765.710.625 cm<sup>-1</sup>

NMR(400 MHz, CDC Ls - DMSO - d, .8): 2.01~
2.08(2H,m); 2.56~2.63(1H,m);
3.54(1H,t,J=8.3 Hz); 3.78(2H,t,
J=5.4Hz); 3.88(3H,s); 4.05(1H,
d,J=4.9 Hz); 4.01~4.08(1H,m);
4.14(1H,t,J=5.3 Hz); 5.26(1H,
ddd,J=5.3,8.3,9.3 Hz); 6.86(1H,
t,J=7.3 Hz); 7.41(1H,m); 7.70
(1H,dd,J=1.0,7.3 Hz)

MASS(EI法, m/e):264(M<sup>+</sup>)

高分解能マススペクトル

計算値(C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub> , M<sup>+</sup>) 254.0962

突冽値 M<sup>+</sup>

264.0980

#### 经考例 7

d - 2α - ヒドロキシ - 1β - トリチルオキシ

旋光度:  $(\alpha)_D^{20} = +94.13^{\circ} (c = 1.176.)$ 

IR(核歧法): 3600-3100.3090,3050.3010, 2930.1705.1605.1485.1460.1440, 1430.1370.1350.1330.1290.1270, メチル - 3afH・8bfH - 2 、3 、3 a 、8b -テ トラヒドロ - 1 H - 5 - シクロペンタ (b)ペンゾ フランカルポン版メチルエステル (7)

アルゴン気流下、 d - 2 α - ヒドロキシ - 1 β
ヒドロキシメナル - 3 a β H , 8 b β H - 2 , 3 , 3 a ,
8 b - テトラヒドロ - 1 H - 5 - シクロペンタ(b)
ペンソフランカルポン酸メナルエステル (9.3 g ,
3 6.9 mmol)を無水 Til F (200 ml) に 形かした
密液に無水トリエテルアミン (15.45 ml, 111
mmol) と塩化トリテル (15.45 g , 55.4 mmol)
を加え、3 時間遠流した。 反応液を冷却し6 規定

1210.1180.1135.1060.1030.1000. 970.930.895.845.750.700 cm <sup>-1</sup>

NMR(400 MHz.CDC2, .8): 2.07-2.14(2H, m); 2.16-2.23(1H,m); 2.56(1H, dt. J=6.8.14.2 Hz); 3.26(1H, dd. J=6.8.9.0 Hz); 3.40-3.45(1H,m); 3.88(3H,s); 5.29(1H, ddd. J=4.4.6.8.9.0 Hz); 6.83(1H,t.J=7.3 Hz); 7.15(1H,m); 7.24-7.34(9H,m); 7.46(6H,m); 7.73(1H,m)

MASS(EI法, m/e: 506 (M<sup>+</sup>) 高分解能マススペクトル

**計算値(C<sub>33</sub> H<sub>30</sub> O<sub>8</sub> , M<sup>+</sup>): 506.2112** 奨調値(M<sup>+</sup>) : 506.2103

#### ₽考例 8

d-2α-ヒドロキン-1β-トリテルオキシメテル3aβH,8bβH-2,3,3a,8b-テトラヒドロ1H-5-シクロペンタ(b)ペンプフラユルメテルケト
ン(8)

水染化ナトリウム (60 m ミネラルオイルデイスパージョン、4.5 g . 113 mmol)をn-ペンタン (10 m×3)で洗つた後乾燥し、アルゴン気流下で無水 DMSO (100 m )を加え、70 でで1時間 加熱した。 屋庭まで合却後無水 THF (50 m )を加えた。さらに無水 THF (50 m )に溶解した d - 2 α-

過した後、水(100 ml)を加えて有機層と水溜に分離し、水溜をさらに酢酸エナル(150 ml×3)で抽出した。有機層を飽和食塩水(50 ml)で洗つた後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、醤蘿して油状物を得た。との油状物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、シクロヘキサン/酢酸エナル $^{10}$ /1  $\rightarrow$   $^{3}$ /1)で分別精製を行ない、8  $^{9}$ の求める生成物を得た。とれを酢酸エナル/シクロヘキサン(1/1)で再期晶を行ない、白色結晶である $^{1}$ -20~1月~トリナルオキシメテル-3  $^{1}$ -3  $^{1}$ -3  $^{1}$ -3  $^{1}$ -3  $^{1}$ -3  $^{1}$ -3  $^{1}$ -4  $^{1}$ -4  $^{1}$ -4  $^{1}$ -4  $^{1}$ -4  $^{1}$ -5  $^{1}$ -4  $^{1}$ -5  $^{1}$ -6  $^{1}$ -7  $^{1}$ -7  $^{1}$ -7  $^{1}$ -8  $^{1}$ -8  $^{1}$ -7  $^{1}$ -8  $^{1}$ -1  $^{1}$ -1  $^{1}$ -5  $^{1}$ -1  $^{1}$ -2  $^{1}$ -2  $^{1}$ -3  $^{1}$ -3  $^{1}$ -3  $^{1}$ -3  $^{1}$ -3  $^{1}$ -3  $^{1}$ -3  $^{1}$ -3  $^{1}$ -3  $^{1}$ -3  $^{1}$ -3  $^{1}$ -3  $^{1}$ -3  $^{1}$ -3  $^{1}$ -3  $^{1}$ -4  $^{1}$ -3  $^{1}$ 

政光度:  $(\alpha)_0^{20} = +96.03 (c = 0.882 , メタノール)$ 

M.p.: 76.5 - 78.0 T

IR(KBr法):3600-3200,3090,3070,3040.

2930.2855.1740.1660.1600.1490.

1465.1445.1410.1365,1335,1285.

1250.1230.1195.1155.1090.1075.

ヒドロキシ・1 β - トリテルオキシメチル- 3aβH, 8bβH - 2,3,3a,8b-テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ(b)ペンソフランカルポン酸メチルエステル(14.0g,27.7 mmol)の耐液を氷冷下で隔下した。1時間投掉した後反応液をロータリーエパポレータで熟縮した。さらに真空ポンプで促圧にして80℃でDMSOを留去した。残液に水(100 ml)を加え1N塩酸で pH を4とした後、クロロホルム(300 ml,150 ml×2)で抽出した。クロロホルム(300 ml,150 ml×2)で抽出した。クロロホルム(300 ml,150 ml×2)で抽出した。クロロホルム間を飽和食塩水(100 ml)で洗つた後、緑水硫酸ナトリウムで乾燥し飯箱してd-2α-ヒドロキシー1β-トリテルオキシメチル-3aβH,8bβH-2,3、3a,8b-テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ(b)ペンソフラニルメテルスルフィニルメテルケトンの租物製物を得た。

次にエタノール(80㎡)と酢酸(80㎡)の中に亜鉛粉末(18.29 ,278 mmol)を加えた。その中に氷冷下でエタノール(80㎡)に得かした上配租精製物を属下し、2時間重磁で批拌した。反応被を英型ポンプで級超した後、酢酸エテル(100㎡)を加え、さらに炭酸水業ナトリウム(30g)を加え10分間投料した。反応液を搾

1025.1005, 965, 940, 930, 910, 850, 835, 800, 770, 750, 715, 650, 635, 600, 580 ca<sup>-1</sup>

m); 2.17-2.22(1H,m); 2.56-2.63
(1H,m); 2.61(3H,s); 3.27(1H,
dd, J=7.3, 9.8 Hz); 3.40-3.49(2H,
m); 4.10-4.12(1H,m); 5.23(1H,
ddd, J=4.9, 7.3, 8.8 Hz); 6.85(1H,
i, J=7.5 Hz); 7.12-7.14(1H,m);

NMR (400 MH2, CDC2, , & ): 2.03-2.10 (2H.

7.23 - 7.35 (9H.m); 7.44 - 7.46 (6H,

m); 7.68 - 7.71(1H,m)

MASS(EI法, m/e): 490 (M<sup>+</sup>)

高分解記マススペクトル

計算値 (C<sub>33</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub> , M<sup>+</sup>): 490.2108 奥砌塩 (M<sup>+</sup>) : 490.2126

## 特開昭 62-265279 (69)

## 参考例 9

d - 5 - アセトキシー 2 α - ヒドロキシー 1 β - トリチルオキシメチルー 3 a βH. 8 b βH - 2. 3. 3 a. 8 b - テトラヒドロー 1 H - シクロペンタ(b) ベンソフラン(9)

9

d-2d-ヒドロギシ-1β-トリチルオキシメチル-3a月H.8b月H-2.3,3a,8b-テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ(b)ペンソフラニルメチルケトン(7.6g,15.3 mmol)を塩化メチレン(30ml)に溶解した耐液に炭酸水素ナトリウム(6.4g,76.5 mmol)を加え、氷冷下でメタクロロ磁安感香酸(8.3g,48.3 mmol)を加えて10分間強弾した後、盆盆で軽夜操弾した。

旋 光 度 : [α]<sup>so</sup>=+74.19°(c=0.868。メタ

IR(被抵法): 3600-3200, 3090, 3050.
3020, 2970, 2930, 2860,
1760, 1730, 1615, 1600,
1485, 1460, 1445, 1365.
1260, 1245, 1215, 1180,
1150, 1070, 1045, 995, 955.

940. 910. 895. 845. 775. 760. 745. 700. 635 cm<sup>-1</sup>

NMR(400Miz, 2.04 - 2.10 (1 H, m); 2.26 - CDC  $a_1, \delta$ ) 2.28 (2 H, m); 2.29 (1 H, s); 2.41 - 2.48 (1 H, m); 3.22 (1 H, dd. J = 7.3.9.3 Hz); 3.49 (1 H, dd. J = 5.4.9.3 Hz); 3.49 (1 H, dd. J = 6.3.8.3 Hz); 4.05 - 4.10 (1 H, m); 5.19 (1 H, ddd. J = 4.4.6.3.8.3 Hz); 6.78 - 6.91 (3 H, m); 7.24 - 7.34 (9 H, m); 7.43 - 7.46 (6 H, m)

MASS(EI差. 506(M<sup>+</sup>)m/e):

翌日、反応液に亜硫酸水素ナトリウム(15+) を加え30分間投拌した。反応混合物を口込し、 口板を設励した。残骸に即収エナル(100㎡)を 加え、さらに炭原水ボナトリウム(158)を加 え、30分間撹拌した後口過した。口液に水(100 が)を加え、1 N 塩酸で pHを4 にした後有機出と 水層に分離した。水層をさらに遊戯エチル(150 nd. 50 ml×2)で抽出し、有級船をあわせて趙 和炭収水業ナトリウム水溶液(100㎡)で洗い。 無水飯駅ナトリウムで乾燥した後額消した。得ら れた油状物をカラムクロマトグラフィー(シリカ ゲル、シクロヘキサン/酢殻エチル 8/1→8/1) で分別精製しは-5-デセトキシー2は-ヒドロ キシー1月-トリテルオキシメチルー3×8日。 8 b 月 H - 2. 3. 3 a. 8 b - ナトラヒドロー 1 H - シクロペンタ[b] ペンゾフラン ( 5.3 g, 10.4 mmol)を初た(収率 68.0%)。この傾遠紅以 下のデータにより確認した。

高分辨能マススペクトル計算値(C<sub>39</sub> H<sub>30</sub> (J<sub>3</sub> , M<sup>+</sup>) : 506.2093 実的銃 (M<sup>+</sup>) : 506.2101

#### **谷净例10**

d - 2α - ヒドロキシ - 1 β - トリナルオキシメナル -- 3 a β li , 8 b β li - 2 , 3 , 3 a , 8 b - テトラヒ ドロ - 1 li - 5 - シクロペンタ (b) ペンソフラニルオ キン酢酸メナルエステルgg

d - 5 - アセトキシ - 2 u - ヒドロキシ - 1 d - トリナルオキシメナル - 3 a d H, 8 b d H - 2, 3, 3
a, 8 b - テトラヒドロ - 1 H - シクロペンタ(b) ペンプフラン(6.2 g, 12.3 mmol)をメタノール
(50 m)に好かした砂酸に、水冷下で、川遠沟及した 0.9 N 水喰化カリウムメタノール経液を以下

# 特開昭62-265279 (70)

した。30分裂メタノールを實去し、残強にペン ゼンを加え共胡乾淡した。次にとの残骸を DMF ( 5 0 m ) に溶かし、DMF ( 2 0 m ) に溶かした プロモ酢液メテル (17.4 ml, 18.5 mmol)を海下 した。との混合物を室温で2時間批拌した提放圧 でDMFを留去した。残渣に水(50ml)を加えて 酢酸エチル(50㎡×3)で抽出し、塩和食塩水 (50㎡)で沈い、無水磁酸ナトリウムで乾燥し た後躁縮した。得られた柚状物をカラムクロマト グラフィー(シリカゲル、酢はエチル/シクロへ キサンニ 1/4 )で分別特別し、酢酸エチル/シク ロヘキサン(1/1)で再結晶して、白色結晶のd‐ 2α-ヒドロキシ-1β-トリナルオキシメナル-3 a \$ H. 8 b \$ H - 2, 3, 3 a, 8 b - 7 \ 7 \ F ロー1H-5-シクロペンタ(b) ペンプフラニルオキ ン解像メチル ( 6.9 9. 9.1 mmol )を得た(収率 74.3 % )。この匈邀は以下のデータにより確認し ŧ.

MASS (EI & m/e): 536 (M+)

**ぶ分別能マススペクトル計算値(C<sub>M</sub> H<sub>32</sub> O<sub>4</sub> , M<sup>+</sup>): 536.2199** 

突跏値(M<sup>+</sup>) : 536.2201

#### **参考例 11**

d - 2 α - アセトウシ - 1 β - ビドロキシメナル - 3 a β H , 8 b β H - 2 , 3 , 3 a , 8 b - テトラヒドロ - 1 H - 5 - シクロペンタ(b) ペンソフラエルオキン師成メチルエステル Q D

11

d-2α-ヒドロウシ-1月-トリチルオキシメチル-3a月H.8b月H-2.3.3a.8b-チトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ(b)ペンソフラニルオキシ酢酸メチル(4.6 f.8.6 mmol)をピリジン(10.4 ml)に沿かした溶板に氷冷下で無水酢酸

旋 光 度: (αͿ<sup>0</sup> = + 50.37° (c = 1.074. メタノ ール)

M. P. : 127.0 - 128.0 C

IR(KBr法): 3600 - 3200、3060、3020、2975、 2950、2905、2860、1760、1740、 1602、1598、1480、1445、1435、 1390、1385、1370、1340、1325、 1305、1300、1265、1240、1230、 1210、1185、1175、1115、1090、 1075、1050、1035、1000、975、 940、915、895、890、860、845、

780 . 765 . 750 . 710 . 695 cm<sup>-1</sup>

NMB(400 2.04-2.11(1H, m); 2.21(1H, MHz, CDC40; d, J=4.4Hz); 2.24-2.27(1H, m); 3.23(1H, dd, J=7.3.9.3 Hz); 3.40-3.45(2H, m); 3.78
(3H, \*); 4.30-4.10(1H, m); 4.71(2H, \*); 5.17(1H, ddd, J=4.9.7.3.8.8Hz); 6.67-6.76
(3H, m); 7.23-7.34(9H, m); 7.42-7.51(6H, m)

(8.1 ml. 86 mmol)を加え、宝温で3時間接拝 した。次に反応液にメタノール(20㎡)を加え 氷冷下別途縄製した 5.3 N 塩酸メタノール溶液 (35㎡)を加え、室道で3時間投拝した。再び 0℃に冷却し、炭酸水煮ナトリウム(20g)を 加えてpH7とした後、沈殿をロ通し、ロ液を横縮 した。残後に水(15㎡)を加え、酢燉エテル (30 ml·20 ml×3)で抽出し、飽和食塩水 (15ml)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し た後没藏した。得られた油状物をカラムクロマト プラフイーくシリカゲル、酢酸エナル/シクロへ キサン 1/0→2/1 )で分別精製し、酢酸エテル /シクロヘキサン(2/1)で再結晶するとプリ ズム結晶のd - 2 C - アセトキシー 1 ダーヒドロ サンメナルー 3 a 月 H , 8 b 月 H - 2、3、3 a、8 b-テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ[b] ペ ンプフラニルオキシ酢娘メナルエステル(2.40%。 7.1 mmol )が得られた(収器 83.1 4)。

## 特開昭62-265279 (71)

との構造は以下のデータにより確認した。

旋 光 度:[d]g =+26.28°(c=1.286.メタノール)

' M. P. : 80.5 - 81.0 C

IR(KBr法): 3550. 3010. 2990. 2965. 2920. 2910. 2820. 1750. 1735. 1615. 1585. 1495. 1465. 1440. 1380. 1360. 1310、1255. 1225. 1195. 1185. 1125. 1105. 1075. 1060. 1045. 1020. 1005. 975. 955. 910. 885. 850. 835. 795. 770. 730. 695. 665. 640. 620. 605. 580. 535. 520 cm - 1

10.7 Hz); 6.72 - 6.79 (2H, m);

ラン(180m)のTHF(5 m)溶液にアセメー ル ( 2 叫 )を加え。さらに p - トルエンスルホン酸 (200m)のTHF(10m) 耐液を 0.3 m加えて 60℃で6時間、80℃で1.5時間加熱撹拌した。 得られた反応混合物に水(3㎡)と炭酸水栗ナト リウム (280 甲)を加えて繊縮し、残渣を酢酸エ チル ( 3 0 ml, 20 ml×2 )で抽出した。抽出液を あわせて水及び飽和食塩水で洗浄し、乾燥し、碘 組すると200円の租生成物が得られた。これを酢 俊エテル/π-ヘキサン(8型/10型)により将 結晶すると47mの生成物が得られた。機和した 母放(195m)を上記と同様の条件で反応させ後 処理を行うと199回の租生成物が得られた。これ をメルク社ローパーカラム(シリカゲル:シクロ ヘキサン - 酢酸エナル皿 2/1 )にて精製すると75 19. 前週とあわせて1229の6.8-ジプロモー 2 - メチルー 4 a CH. 4 b & H. 9 a & H. 10 a 月日-4.48.46,98,10,108-ヘキサビ

ドロー1、3-ジオキシノ[5', 4': 3, 4]シクロ

6.87 (1 H. d. J = 7.3 Hz)

MASS(EI法, m/e): 336(M+)

高分解能マススペクトル計算値 (C<sub>17</sub> H<sub>20</sub> O<sub>7</sub> , M<sup>+</sup>) : 336.1209

実測値(M+): 336.1225

#### 谷考例 12

6.8-ジプロモ-2-メナル-4 a α H. 4 b β H.
9 a β H. 10 a β H - 4.4 a.4 b.9 a.10,
10 a - ヘキサヒドロ-1, 3-ジオキシノ(5'.4'
: 3,4)シクロペンタ(b) ペンゾフラン 02

5、7-ジプロモ-2α-ヒドロキシ-1β-ヒドロキシメナル-3aβH、8bβH-2、3、3a、8
 b-ナトラヒドロ-1H-シクロペンタ(b) ペンプフ

ペンタ [b] ペンプフランが得られた(収率 6 3 %)。 との構造は以下のデータにより確認した。

IR(KBr法): 2850.1600.1575.1160.750.730cm<sup>-1</sup>

NMR(100 MHz, 1.36 (3 H, d, J = 5.0 Hz); 1.7 CDC  $L_3$ ,  $L_3$ ); 1.36 (2 H, m); 2.77 (1 H, m); 3.15 - 3.6 (2 H, m); 3.70 (1 H, t, J = 10.5 Hz); 4.40 (1 H, dd, J = 10.5, 4.0 Hz); 4.72 (1 H, q, J = 5.0 Hz); 5.24 (1 H, m); 7.14 (1 H, d, J = 2.0 Hz); 7.47 (1 H, d, J = 2.0 Hz)

MASS(EI.m/e): 398, 390, 392 (M+)

## 8 考例 13

6 - プロモ - 2 - メチル - 4 a α H, 4 b β H, 9 a β
H, 10 a β H - 4, 4 a, 4 b, 9 a, 10, 10 a ヘキサヒドロ - 1, 3 - ジオキシノ [5', 4': 3, 4]
ンクロペンタ [b] ペンプフラニルアルデヒド [3]

## 特開昭62-265279 (72)

アルゴン気流下。 6.8-ジプロモ-2-メチル
-42αH.4bβH.9αβH.10aβH-4.4
a.4b,9a,10.10a-ヘキサヒドロ-1.3
-ジオキシノ(5',4':3.4]シクロペンタ(b)
ペンプフラン(12.7g,32.56mmol)を編水TH
F(200 ml)に俗かした形液に、1.81規定のシクロヘキシルマグネシウムクロライド(21.6 ml)を加え、40℃で3時間加熱した。反応退合物を図風に戻し、無水DMF(63 ml,814mmol)を加えて10分間洗拌した後、飽和塩化アンモニウム水
溶液(150 ml)を加え、酢酸エチル(100 ml×3)で油出した。有碳層を合わせて水(300 ml),飽
和食塩水(300 ml)で洗い、無水硫酸ナトリウム

702 675 642 601 cm-1

NMR(100 MHz. 1.37 (3 H. d., J = 5.06 Hz);
1.60 - 2.25 (2 H. m); 2.65 3.57 (3 H. m); 3.73 (1 H. t.,
J = 10.56 Hz); 4.41 (1 H. dd.,
J = 10.56. 4.39 Hz); 4.73 (1 H.
q. J = 5.06 Hz); 5.20 - 5.42
(1 H. m); 7.32 - 7.41 (1 H. m)
7.70 - 7.80 (1 H. m); 10.11 (1 H. s)

MASS(EI法、m/o): 338 (M<sup>+</sup>)

#### 举为例14

1, 1-ジプロモー2-[6-プロモー2-メテルー4a αH, 4b βH, 9 αβH, 10 aβH - 4, 4a,]
4b, 9a, 10, 10 a - ヘキサヒドロー1, 3-ジオキシノ[5', 4': 3, 4]シタロペンタ[b]ペンソフラニル]エチレン(4

(509)で吃致した後、凝縮した。初られた租 精物をクロロホルム/n - ヘキサン(18/1)で再 助品すると無色針状品(8.269)が待られた。一 方ろ被を機縮し、残盗をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル;酢酸エテル/シクロヘキサン四 1:2)によつて精製すると、1.989の6-プロ モー2-メテルー4aαH. 4bβH. 9aβH. 10 aβH-4.4a.4b,9a.10,10a-ヘキサ ヒドロー1,3-ジオキシノ[5'.4':3.4]シクロペンタ(b)ペンソフラニルアルデヒド(10.249. 30.12 mmol 収率93 が おられた。 この構造は以下のデータより確認した。

M. p. : 212 - 213 C

IR(KBr法): 3070. 2980. 2945. 2870. 1669. 1600. 1442. 1381. 1360. 1339. 1313. 1259. 1222. 1203. 1186. 1167. 1143. 1124. 1103. 1065. 1042. 1021. 1003. 989. 960. 928. 882. 865. 825. 750. 724.

アルゴン気流下、トリフエニルホスフイン (16.85 g. 64.24 mmol)をジクロロメタン (60 ml)に 耐かした俗液に、四異化炭素 (10.65 g. 32.12 mmol)を加え、さらに-78 Cで 6-プロモ-2-メテルー4 a Q H. 4 b g H. 9 a g H. 10 a g H -4, 4 a, 4 b, 9 a, 10, 10 a - ヘキサヒドロー 1. 3 - ジオキシノ [5', 4': 3, 4]シクロペンタ [b] ペンソフラニルアルデヒド (5.46g, 16.06 mmol)を 50 mlのジクロロメタンに形かして加えて、5 分間浸拌した。反応退合物に水 (30 ml)を加え てジクロロメタン (30 ml×3)で抽出した。有 暖層を合わせて水 (150 ml)。 応和 皮塩水 (150 ml)で洗い、紙水似酸ナトリウム (30 g)で乾

## 特開昭62-265279 (73)

焼した後微縮すると 31.79 9 の固形物が得られた。 これを、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル; ジクロロメタン)によつて精製すると、1,1 -ジブロモー2~[6・ブロモー2・メチルー4aαH, 4bβH,9aβH,10aβH-4,4a,4b,9 a,以10a~ヘキサヒドロー1。3.-ジオキシノ(5'. 4':3,4]シクロペンタ(b)ペンソフラニル]エチ レン(4.31569,8.95 mmol)が56 多の収率で得 られた。これを、酢酸エチル/n-ヘキサン(6/ 15)から再結晶すると、無色針状晶が得られた。 この構造は以下のデータより確認した。

M. p. : 128 - 130 C

IR(KBr法): 2950. 2910. 2890. 2850. 1600.
1574. 1442. 1422. 1382. 1348.
1304. 1243. 1230. 1203. 1180.
1155. 1135. 1110. 1070. 1041.
1002. 998. 960. 880. 868.
843. 825. 743, 675, 658. 635.

アルゴン気流下、1,1-ジプロモ-2-[6-プロモ-2-メチル-4aaH, 4bβH, 9aβH, 108/H-4, 4a. 4b. 9a, 10, 10a-~ **キサヒドロー1、3 - ジオキシノ[5',4':3,4]** シクロペンタ(h)ペンプフラニル]エチレン(4.41 ダ、 9.15 mmol )を無水 THF ( 100 ml) に啓かし、 - 110 じで 1.58 規定のn - プテルリテウム(18.5 ㎡。 29.3 mmol)を加え、5分間機構した。反応混合物 に飽和塩化アンモニウム水格液(50 ml)を加えて 酢酸エチル(40㎡×3)で抽出した。有機層を合 わせて水(100 = ), 飽和食塩水(100 = )で洗い、 無水硫酸ナトリウム(259)で乾燥した後、設縮 すると、 3.109 8 の租結品が得られた。これを、カ ラムクロマトグラフィー(シリカゲル;酢酸エナル/ シクロヘキサンコ 1/3)によつて精製すると、2 - メチル- 4 a α H. 4 b β H. 9 a β H. 1 0 a β H - 4. 4 a. 4 b. 9 a. 10. 10 a - ヘギザヒドロ - 1, 3 - ジオキシノ [5', 4'; 3, 4]シクロペン

NMR(100 MHz. 1.36 (3 H. d. J = 5.06 Hz); CDCs<sub>1</sub>. d): 1.60-2.18 (2 H. m); 2.55-2.91 (1 H. m); 3.01-3.51 (2 H. m); 3.70 (1 H. t. J = 10.56 Hz); 4.34 (1 H. dd, J = 10.56, 4.62 Hz); ; 4.71 (1 H. q, J = 5.06 Hz); 5.02-5.32 (1 H. m); 7.16 (1 H. d, J = 1.98 Hz); 7.43 (1 H. s); 7.76 (1 H. d, J = 1.98 Hz)

MASS(EI法.m/e): 492 (M+)

## 事为例 15

2-メナル-4aαH、4bβH、9aβH、10aβ H-4、4a、4b、9a、10、10a-ヘキサビド ロ-1、3-ジオキシノ〔5'、4':3、4]シクロペ ンタ(b)ペンソフラニルアはナレン①

15

タ [b] ペンソフラニルアセナレン (1.975 g. 8.03 mmol) が8 8 がの収率で得られた。これを確似エチル/シクロヘキサン (3/1)で再結晶すると無色針状晶が得られた。この構造は、以下のデータより確認した。

M. p. : 148 - 148.5 C

IR(KBr法): 3260、2990、2950、2875、2845、 2800、2100、1588、1442、1405、 1379、1345、1330、1303、1255、 1230、1210、1199、1150、1124、 1108、1081、1068、1057、1032、 1008、995、961、928、905、881、 862、853、830、784、762、740、 701、675、634、604 cm<sup>-1</sup>

NMR (100 MHz. 1.36 (3 H, d, J = 5.38 Hz);
CDCs, d)

1.82 - 1.91 (1 H, m); 2.02 - 2.10

(1 H, m); 2.74 - 2.82 (1 H, m); 3.18 (1 H, t, J = 8.3 Hz);
3.30 (1 H, s); 3.40 - 3.46

(1 H, m); 3.73 (1 H, q, J = 5.38 Hz); 5.17 - 5.31 (1 H, m)

## 特別昭62-265279 (74)

; 6.82 (1H. t, J=7.33Hz); 7.08 (1H. d, J=7.33Hz); 7.28 (1H. d, J=7.33Hz)

MA88(EI法, m/e): 256 (M+)

#### 参考例 16

2-メテル-4aαH. 4bβH. 9aβH. 10aβ H-4, 4a, 4b, 9a, 10, 10a-ヘキサヒド ロ-1, 3-ジオキシノ[5', 4': 3, 4]シクロペ ンタ[b]ペンソフラニルプロピン接メテルエステル[G

アルゴン気流下、2-メナル~4 a α H. 4 b β H. 9 a β H. 10 a β H - 4. 4 a. 4 b. 9 a. 10. 10 a - ヘキサヒドロ - 1. 3 - ジオキシノ [ 5′, 4′: 3. 4 ] ンクロペンタ(b) ペンソフラニルアセナレン

の収率で得られた。これを酢酸エチルノシクロヘキサン(10/3)から再結晶すると、無色針状晶が得られた。この構造は、以下のデータより確認した。

M. p.: 150 - 151 C

IR(KBr注): 3001. 2950. 2860. 2800. 2200. 1701. 1590. 1464. 1440. 1410. 1380. 1352. 1325. 1310. 1284. 1258. 1210. 1148. 1124. 1105. 1074. 1058. 1035. 1005. 963. 945. 883. 864. 835. 812. 790. 761. 742. 709. 663. 642. 615 cm<sup>-1</sup>

NMR(100 MHz. 1.36 (3H, d. J = 4.89 Hz);
1.80 - 1.89 (1H. m); 2.02 2.09 (1H. m); 2.74 ~ 2.82 (1
H. m); 3.19 (1H. t. J = 8.3
Hz); 3.40 - 3.47 (1H. m);
3.73 (1H. t. J = 10.74 Hz);
3.83 (3H. s); 4.39 (1H. dd.
J = 10.74, 4.39 Hz); 4.73 (1

H. q. J = 4.89 Hz); 5.22 - 5.28

(1.6313 F, 6.37 mmol)を無水THF(100 ml) に存かし、- 78°で 1.58 規定のロープチルリテウム (6.05 ml. 9.58 mmol)を加えて、二段化炭法を5 分間吹き込んだ。反応混合物に飽和塩化アンモニ ウム水溶液(10㎡)を加え、さらに1規定塩酸(15 × )を加えて、酢酸エテル(20××4)で抽出し た。有機漕を合わせて、水(100㎡)、砲和大塩 水(100㎡)で洗い、無水磁紋ナトリウム(25 り)で乾燥した後、霰縮した。残液をメメノール (20㎡)に啓かし、氷冷下、ジアソメタンで処理 した後、強縮すると、2.5769の租給品が得られた。 これを、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル: 節康エテル/シクロヘキサン=1/2)によつて **梢製すると、2ーメテルー4mαΗ,4bβH,9ェ** βH, 10 a βH - 4, 4 a, 4 b, 9 a, 10, 10 a - ヘキサヒドロー 1.3 - ジオキシ/(5'.4':3. 4 ] シクロペンタ (b] ペンソフラニルプロピン酸メ ナルエステル ( 1.9504 %. 6.21 mmol ) が9 8 %

> (1H. m); 6.84 (1H. t. J = 7.33Hz); 7.17 (1H. d. J = 7.33Hz); 7.33 (1H. d. J = 7.33Hz)

MASS(EI法.m/e); 314 (M+)

#### 松节例17

2 G - ヒドロキシ - 1 β - ヒドロキシメナル - 3 m β H. 8 b β H - 2. 3. 3 m. 8 b - テトラヒドロ - 1 H - 5 - シクロペンタ (b) ペンゲフラニルプロピン依メナルエステル (7)

2-メナル-4maH. 4b月H. 9m月H. 10m 月H-4. 4m. 4b. 9m. 10. 10m-ヘキサヒ ドロ-1. 3-ジオキシグ (5'. 4': 3. 4)シタロ ペンタ(b) ペンソフラニルプロピン 放メテルエステ

# 特開昭62-265279 (75)

ル (1.9826 f. 6.25 mmol)をDME (20 ml) に落 かした溶液に、1規定塩酸(9型)を加え、宝盘で 9時間30分間投撑した後、他和炭酸水業ナトリ ウム水溶液(30㎡)を加えて、酢酸エチル(30㎡ ×4)で抽出した。有機層を合わせて、水(100 w), 均和食塩水(100 w)で洗い、無水砒酸ナ トリウム(259)で乾燥した後、強縮すると、2  $\alpha$  -  $\epsilon$  for  $\nu$  - 1  $\beta$  -  $\epsilon$  for  $\nu$  /  $\tau$   $\nu$  - 3 a  $\beta$  H. 8b#H-2.3.3a.8b-テトラヒドロ-1H-5 - シクロペンタ (b) ペンゾフラニルプロピン酸メ チルエステル ( 1.7988 f. 6.25 mmol ) が単一生成 物として定量的に得られた。これを節はエチルノ シクロヘキサン(11/1)から再結晶すると、無 色針状晶が得られた。との構造は、以下のデータ より確認した。

M. p. : 128 - 129 C

IR(KBr法): 3230.2940.2910. 2875. 2200. 1702. 1585. 1464. 1434.1365.

アルゴン気流下、2α-ヒドロキシ-1β-ヒド ロキシメチル - 3 a B H . 8 b B H - 2 . 3 . 3 a . 8 b - ナトラヒドロ - 1 H - 5 - シクロペンタ(b) ペ ンプフラニルプロピン酸メチルエステル(1.7682 9。 6.14 mmol )をTHF (25 ml)に耐かし、トリエチ ルアミン ( 3 ml, 21.5 mmol )と塩化トリチル (4.15 9, 15.3 mmol) を加え、4時間加熱遊流した。 反応混合物を窒益に戻し、ピリジン (7.5 ml, 92.1. mmol)と無水酢酸(5.8 ml, 61.4 mmol)を加え て一夜搅拌した。次に、反応退合物を氷冷し、5.24 M.p.: 82 - 83 C 規定の塩ぽメッノール溶液(22㎡)を加え、窒益 で2時間10分投搾した。反応温合物に炭酸水素 ナトリウム(108)を加え、さらに水(40g) を加えて酢酸エチル(40ml×3)で抽出した。有

1345.1330.1320.1290.1255.1200. 1155.1101. 1061.1028.1009.943. 894 . 866 . 847 . 820 . 783 . 739 . 664 . 630 . 604 cm 1

NMB (100 MHz.: 1.78 (1H、幅広いま); 2.05-2.01 CDC4, . 6) (1日、幅広いま); 2.08-2.20(2 H. m); 2.60-2.68(1H, m); 3.45 - 3.51 (1H. m); 3.81 - 3.86 (1H, m); 3.83 (3H, s); 3.91 -3.97 (1H. m); 4.12-4.18 (1 H, m); 5.23 - 5.30 (1H, m); 6.84(1H, 1, J = 7.33Hz);7.26 (1H, d, J = 7.33 Hz); 7.32 (1H. d. J = 7.33Hz)

MASS(EI在. m/e): 288 (M+)

## 参考例 18

2は-アセトキシー1月-ヒドロキシメチル-38月 H. 8b # H - 2, 3, 3a, 8b - + + 9 = F - 1 H-5-シクロペンタ(b) ペンプフラニルプロピン 酸メチルエステル 🎹

機磨を合わせて、水(100 ml), 飽和食塩水(100 お)で洗い、無水硫酸ナトリウム(25ま)で乾燥 した役、設確すると、7.511の油状物が得られた。 この油状物を、カラムクロマトグラフィー(シリカ ゲル; 酢酸エチル/シクロヘキサンコ2/1)によ つて視裂すると2ローアセトキシー1ダーヒドロキ シメチル-33/H.8b/H-2.3,3a,8b-テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ(b)ペンソフ ラニルプロピン餃メチルエステル(1.7832 8. 5.40 mmol)が88分の収率で得られた。これを訴放エ ナル/シクロヘキサン(1/1)から再結晶すると、 無色針状晶が得られた。との構造は、以下のデー タにより確認した。

IR(KBr法): 3430,2998,2951,2910,2875, 2200 . 1699 . 1590 . 1463 . 1439 . 1365 . 1326 . 1281 . 1244 . 1203 . 1155 . 1124 . 1100 . 1054 . 1019 . 966 . 958 . 943 . 915 . 901 . 875 .

特開昭62-265279 (76)

850 . 825 . 789 . 770 . 744 . 667 . 644 . 632 . 603 cm<sup>-1</sup>

NMR(400 MHz. 1.82(3 H. s); 2.02-2.06(1 CDC s, s)

H, m); 2.25-2.36(1 H. m); 2.52-2.58(1 H. m); 3.66
3.78(3 H. m); 3.83(3 H. s); 5.04-5.09(1 H. m); 5.32
5.38(1 H. m); 6.83(1 H. t.

J=7.33 Hz); 7.26(1 H. d.

J=7.33 Hz); 7.32(1 H. d.

J=7.33 Hz);

MASS(EI法. m/e): 330 (M<sup>+</sup>)

(以下亦白)

よび飽和食塩水(20 ml×1回)で洗い、無水硫酸ナトリウムで死無径酸縮した。機縮残産を蒸留すると3-メチル-2-オキソープチルホスホン酸ツメテルが得られた(収益4.8 g, 0.0 2 5 mol, 収率885, b.p. = 82~84℃/0.31 mmHg)。 この構造は以下のデータにより確認した。

IR (被減法): 3450,2950,2870,1700, 1460,1380,1325,1250, 1180,1150,1030,870, 830,800,730,680cm<sup>-1</sup>

NMR (90MHs,CDC $L_3$ ,  $\delta$ ): 1.13(6H,d,J=6.8Hs): 26~30(1H,m); 3.15(2H,

d, J=22.4Hz); 3.79(6H,d,

 $J = 1 \cdot 1.2 \, \text{Hz}$ 

MASS(EI法, m/e):194(M+).

## **容考例20**

3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソープテルホスホン酸 ジメチル (20)

#### 给净例19

3 - メチル- 2 - オキソープテルホスホン殴ッ メテル (19)

アルゴン芽囲気下でメチルホスホン酸シメチル (8.88%,0.071 mol)を無水THP (100ml) におかし、-78 でで撹拌しながらn - プチルリチウム (1.58 N , 45 ml, 0.071 mol)を30分かけて滴下し、ついで、無水THF (5 ml)におかしたイン酪酸メチル (2.9%,0.0284 mol)の 疼収を30分かけて減下した。この反応混合物を 宝温にもどし、30分後、水冷下で昨歳 (4.3 ml)と水 (10 ml)を加えた。過程後、機程技能に水 (20 ml)を加え、酢酸エチル (50 ml×2 回) で油出し、酢酸エチル階を水 (20 ml×1 回)か

アルゴン多朗気下、メテルホスホン酸ジメテル (13.6 g, 0.11 mol)を無水 THF (100 ml) におかし、一78 でで設体している中へn-アテルリテウム(1.61 N, 68.3 ml, 0.11 mol) を30分かけで腐下した。ついで無水 THF (10 ml) に移かした市服のピベリン酸メテル(5.0 g, 0.0 4 3 mol) を30分かけて腐下した後、盆温にもどした。次に水冷下で酢酸(7 ml)と水(10 ml)を加えた。漁船後、漁船投液に水(20 ml)を加えた。漁船後、漁船投液に水(20 ml)を加え、酢酸エテル(50 ml×20)で抽出し、ついで酢酸エテル船を水(20 ml×1回)及び飽和食塩水(20 ml×1回)で洗水(20 ml×1回)及び飽和食塩水(20 ml×1回)で洗水(20 ml×1回)及び飽和食塩水(20 ml×1回)で洗水(20 ml×1回)と素水酸酸ナトリウムで乾燥後齢組した。漁船投液を蒸留すると無色透明を油状の3、3 - ジメテル・2 - オキソーアテルホスホン段ジメテルが

## 特開昭62-265279 (77)

得られた(収量 6.5 3 8, 0.0 3 1 mol, 収率

MASS(EI法,m/o): 208 (M<sup>+</sup>)

### な特例21

2. 2 - ジェチル・アタン酸メチルエステル(21)
OCH<sub>3</sub>
0

b.p. = 115~120℃)。との構造は以下のデータにより、経路した。

NMR (90 MHs, CDC $L_3$ ,  $\delta$ ): 0.83(3 H, t, J = 7.4Hx); 1.16(6 H, s); 1.4~1.8 (2 H, m); 3.66(3 H, s)

MASS (EI法, m/e):130 (M<sup>+</sup>)

#### 15年9月22

3 . 3 - ジメチル - 2 - オキソ - ペンチルホス ホン酸 ジメチル (22)

アルゴン下、無水ジインプロピルアミン(11.5 8.0.114 mol)を無水THP(50 ml)に沿か し、-20℃で投撑している中へ a - プチルリチ ウム ( 1.6 2 N , 7 0 M , 0.1 1 4 mol ) を3 0 分かけて前下しついて、無水THF (10kk)に格 かしたイン酪酸(5.0g,0.057mol)を30 分かけて属下した。さられ、無水 THF(10 al) に むかした 共化エテル ( 6.2 g , 0.0 5 7 mol) を1時間かけて腐下し、0℃付近で6規定塩酸を 用いて出ニ2にした。この反応社合物を酢酸エチ ル(50 al×2回)で抽出し、ついて、酢酸エチ ル暦を、水(20m/×1回)および飽和食塩水 (20 ad×1回)で洗い、無水硫酸ナトリウムで 乾燥袋、遊稲した。籐稲銭液をエーテル(30㎡) に着かし、過剰のジアゾメタンエーテル格板を加 え、常圧単様留すると、無色透明な形体の2,2 - ジメチループタン酸メチルエステルが得られた (収量5.3%, 0.046 mo之, 収率: 80.2%,

アルゴン下、メチルホスホン波ジメチル( 9.3 8., 0.0 7 5 mol)を無水 THP (80 ml) に密か し、- 7 8 ℃で獲拌しながらn - ナテルリチウム (1.61N, 4.7 al, 0.0 7 5 mol) を30分か けて補下し、ついで無水THP(10㎡)に修かし た2,2-ジメナルアタン使メナルエステル(3.9 8, 0.03 moL)を消下し、そのまま30分間捜 拌した。反応低合物を遠弧にもどし、30分間投 押した。その後、水冷下で酢酸(4.5 %)と水 (10㎡)を加え、過縮級、磁縮機能に水(20 以)を加え、酢酸エナル(50以×2回)で抽出 し、酢酸エチル脳を水(20㎡×1回)かよび原 和食塩水(20㎡×1回)で洗い、無水硫酸ナト リウムで乾燥後、強縮した。この濃縮残渣を抵留 すると、3,3-シメナル・2-オキソーペンチ ルボスホン酸ジメチルが得られた(収量3.3 68。 0.0 1 5 mol , 収率: 5 0 % , bp = 1 1 5~117 C/0.5 mHg)。 との 4造は以下のデータにより

## 特開昭62-265279 (78)

確認した。

IR(救護法):2950.2870,1690,1450.
1380,1360.1310.1250,
1175.1030.910,860,
830.800.710cm<sup>-1</sup>

NMR (90 MHz.  $CDC \mathcal{L}_3$ ,  $\theta$ ): 0.82 (3 H, t, J = 7.5Hs); 1.13 (6 H, s); 2.4 ~ 2.7 (2 H, m); 3.14 (2 H, d, J =21.5 Hs); 3.80 (6 H, d, J =11.2 Hs)

MA88(CI法, m/+):223(M+1)

#### 學考例 2 3

2,2-リメテルペンタン歳エチル (23)

アルゴン気視下、三口フラスコに無水THP (50 a4)と無水Vイソプロピルアミン(8.8 ml, 63

mmo4) を加え水冷した。10分後、1.42 担定 On - アテルリテウム(44.4 at, 63 mmol) を加えて30分間虎袢し、さらに無水THF(15 wo ) に紹かしたイソ協領エテル(7 ml 。5 2 mmol) を加えて30分間提拌した。ついてとの反応设合 物にHMPA (3.3 mf, 20 mmod)を加えて10分 間後袢した後、ヨウ化プロピル (6.1 al, 63 na mod )を加え、塩温で30分間攪拌した。反応 供合物に6 規定塩酸を加えて出てとし、水(100 料)を加え、エーテル(150以×3)で抽出し た。有機形を水(100g)かよび飽和食塩水で 洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ウイット マーカラムを用いてエーテルとTRFを留去した後、 残渣を減圧減留すると、無色油状物の2,2-ジ メテルペンタン酸エテルが得られた(収量 3.8 18, 2 4.1 mmol,収率 4 6 %, b.p.= 5 3 ℃ / 15maHg)。 との構造は以下のデータより確認した。

1R( 夜楼法):2975.2950.2890.2745.
1730.1480.1460.1390.
1370.1330.1300.1280.
1260.1230.1180.1150.
1120.1100.1070.1030.
970.950.930.890.860.
780.760.750cm<sup>-1</sup>

NMR (90 MHz, CDC2<sub>5</sub>, 6) 0.81~0.97(3H.m); 1.11~1.58(13H.m); 4.19 (2H.q.J=7.1Hs)

MASS(CI法,m/a):159(M++1)

# 验予例24

3 , 3 - ジメテル - 2 - オキソ - ヘキシルホス ホン酸ジメナル (24)

アルゴン気流下、三口フラスコに無水 THF(120 M)、メテルホスホン成ツメテル(6.5 M,603 ramo4) を加え、-78でに冷却した。20分後、 1.62 規定のa - プチルリチウム(3 5.7 wl. 57.8 mmo4) を加え30分間指押した後、2.2 - ジメチルペンタン酸エテル ( 3.8 1 g . 2 4.1 mmo4) を無水TRF(7叫)に倍かして加えた。 反応混合物を-78℃で30分間、次いで室温で 30分間提押した後、酢銀を加え反応放が弱感性 であることを確認し、THPを容去した。機能を酢 娘エナル(150៧×3)で抽出し、有機間をあ わせて水(1004)、飽和食塩水(1004) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、砂確して 無色抽状物を得た。これを減圧蒸留すると3,3 - リメチル・2・オ中ソ・ヘキシルホスホン娘 リ メナルが得られた(収益 4.6 18, 19.5 mmol, 収率 8 1.1 %. b.p. = 1 2 7~1 3 0 ℃/0.7 mg Hg)。 この構造は以下のデータより確認した。

## 特開昭62-265279 (79)

IR ( 核鎮在 ) :3475.2960.2940.2880. 1720.1700.1480.1460. 1390.1370.1320.1260. 1180.1030.990.960.860.

840,810,740,720cm<sup>-1</sup>

NMR (90 MHs, CDCL<sub>5</sub>, d); 0.60~0.80 (3H, m); 0.85~1.45 (10H, m); 2.95 (2H.d, J=21.3Hs); 3.64 (6H.d.

J=11.0Hs)

MAS8(CI法, m/·):237(M++1)

## 再考例25

2.2・ジメナル・ヘキサン鍛メナルエステル(25)

25

アルゴン下、線水 ソイソブロ ピルアミン (1 4.8 8,0.1 4 6 mol)を紙水 THF (90 mb) に磨か

IR (減級法): 2940.2855.1720.1460. 1425.1380.1360.1315.

1265,1200,1140,1090,

1070,980,940,910,860,

800,760,725cm-1

NMR ( 9 0 MHz , CDCL, . 8 ): 0.7~1.0 (3 H . m );

1.16 (6H. a); 1.0~1.7 (6H.

m); 3.66(3H.a)

MASS(CI法,m/+):159(M++1)

# 珍均例26

3 . 3 - ジメチル - 2 - オキソーヘプチルホス ホン彼ジメチル (26)

アルゴン下、メナルホスホン酸ジメチル(9.92 g, 0.08 mol)を無水THF(60 ml)に溶かし、

し、-50℃で操控している中へa-プチルリチ ウム ( 1.6 2 N , 9 O mb , 0.1 4 6 mol )を3 0 分かけて低下し、ついて、無水 THF (10 ml) に 裕かしたイソ路線( 6.48, 0.073 mol)を商 下した。30分間撹拌後、-5℃にして、さらに 無水THF(10 M) 化裕かしたョープテルプロマ イド(15.0g, 0.11 mol)を傾下した。30 分後、6規定塩酸で出土2にし、昨酸エテル(60 型×2回)で抽出し、ついて、酢酸エナル層を、 水(30 M×1回)かよび飽和食塩水(20 M× 1回)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃 雌した。機稲機液をエーチル(50ml)に浴かし、 氷冷下でリアソメタンエーテル唇板を退壊化加え た。遊竊後、蒸留すると無色遊明な液体、2,2 - ジメチル - ヘキサン酸メチルエステルが得られ た(収量8.28,0.052 mee,収率71%。 b.p.=69~70℃/25mHg)。この辨益は以下 のデータより確認した。

- 18でで提供している中へn - ナチルリチウム (1.62N, 49.5 md, 0.08 mol) 全30分間 かけて施下した。ついで、様水THP(10ml)に 疳かした2,2-ジメナルヘキサン彼メナルエス テル(5.08,0.032 moL)を30分開かけて 順下し、宝盛にもどした。 反応社合物に、氷冷下 で、酢酸(5 ml)と水(10 ml)を加え、砂箱し た。農稲残疫に水(20%)を加え、能設エチル (50M×2回)で抽出し、ついて邱波エチル層 を水(20ml×1回)及び超和食塩水(20ml× 1回)で洗い、無水硫酸ナトリウムで遊嫌後、ぬ 縮した。御稲機液を蒸留すると、無色滋明な油状 の3,3-ジェナル-2-オキソ-ヘアチルホス ホン酸ジメテルが得られた(収録4.749。 0.0 1 9 mol, 収率 5 9.3 %, b.p. = 1 0 8~ 111 C/0.2 mgHg )。 この構造は以下のデーメ で確認した。

# 符開昭 62-265279 (80)

IR (液膜法): 3380,2950,2860,1700, 1460,1380,1365,1320, 1250,1180,1030,940, 915,866,840,800,720

NMR(90MHs, CDCL<sub>3</sub>, \$): 0.89(3H, t, J= 6.4 Hs); 1.14(6H, s); 1.0~ 1.7(6H, m); 3.15(2H, d, J=21.5 Hs); 3.8(6H, d, J= 11.0 Hs)

MASS(E1法, m/o):250(M+)

#### 谷均例27

2,2~ジメテル-ヘプメン酸メチル (27)

アルゴン気硫下、三口フラスコに無水 THF

 $b \cdot p \cdot = 60 \text{ C} / 2.5 \Rightarrow \text{Hg}$ )。 この構造は以下の データにより確認した。

IR(被験法): 2950,2860,1724,1452,
1382,1361,1319,1283,
1259,1188,1142,1100,
1079,1042,1014,987,942,
930,894,865,853,832,

NMR(100MHs,CDC2<sub>3</sub>, 8):0.69~0.98(3H,m); 1.86(6H,s);1.01~1.60(8H, m);3.65(3H,s)

MASS ( C I 法, m/• ):173 ( M++1 )

## 参考例 2 8

- 3 - 3 - シメテル・2 - オキソーオクテルホス ホン酸シメテル (28)

(2004)、無水ダイソプロピルアミン(23.8 me, 0.1 7 mol) を加え、氷冷した。10分後、 1.44規定のロープチルリチウム(120.7%) 0.17 mo4) を加え、20分間投撑し、さらにイ ソ路酸(7.37m4,0.079moL)を加え、20 分間撹拌した。 ついで、この反応基合物に n - ペ ンナルプロマイド(10.8ml, 0.087 mol)を 加えて30分間投撑した後、急和塩化アンモニウ ▲水砂液(150%)を加え、さらに6規定均衡 (30%)を加え、エーナル(150%×3)で抽 出した。有機層を合わせて水(500㎡)および 戯和食塩水(500%)で洗い、無水塩酸ナトリ ウム(408)で乾燥した後濃縮した。歿液化酢 酸エナル(10%)を加え、氷冷した後、ジアゾ メタンで処理し、強縮すると、 9.2 9 8 の無色油 状物が得られた。これを蒸留すると無色油状物の 2.2-ジメナル・ヘプタン改メナルが得られた (収量5.98289,0.035 mod,収数45%,

アルゴン気流下、三口フラスコに無水 THF(100 ≅)、メチルホスホン酸ツメナル(6.4≤,59.0 mmo4)を加え、-78℃に冷却した。20分後、 1.44規定のエープチルリチャム(41.0 ml.59.0 mmol)を加え、20分間撹拌した後、2,2-ジメナル・ヘブタン酸メナル(4.01458。 23.6 mmo4)を加えた。反応混合物を-78 C で15分間提押し、さらに宣温で25分別提押し た後、飽和塩化アンモニウム水溶液(100元) を加え、酢酸エナル(80m8×3)で抽出した。 有機綱を合わせて飽和食塩水(250g)で洗い、 無水硫酸ナトリウム(408)で乾燥した後、淡 額すると5.708の無色油状物が得られた。これ をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸 エテル)によつて特毀すると、3,3-ジメテル - 2 - オキソ・オクテルホスホン酸ジメチル (2.48568,9.42mmoℓ)が40多の収率で得 られた。この構造は以下のアータにより確認した。

特開昭62-265279 (81)

IR(液膜法): 3455,2950,2860,1702,

1442,1384,1364,1323,

1248,1182,1023,928,

866,839,803,711 cm<sup>-1</sup>

NMR(100MHs, CDC $\ell_3$ ,  $\delta$ ): 0.70 $\sim$ 0.96(3H, m);

0.98~1.61(8H,m);1.13(6H,

a); 3.1 2 (2H, d, J=21.34Hz);

3.77 (6H.4.J=11.21Hz)

MASS(CI法,m/\*):265(M++1)

(以下余白)

×2回)で抽出し、有機層を合わせ、水(30 M ×2回)かよび均和食塩水(30 M×2回)で洗 い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。濃 超級盗を蒸留すると、2-メテル・オクタン像メ テルエステルを43%含む2,2-ジメテル・オ クタン酸メテルエステル(6.938)が得られた。 この混合エステルを、以下の再反応により得致し た。

アルゴン下、無水シイソプロピルアミン(8.18,000 8 mol)を無水 THF(80ml)に審かし、-20℃で慌伴しながらューアテルリチウム(1.44N,55.6ml,0.08 mol)を滴下し、30分間後律後、上記で合成した過合エステル(8.938)を滴下し、30分間機律した。さらに、この反応通合物にHAPA(4.38,0.024 mol)とヨウ化メテル(12.78,0.09 mol)を加え、1時間推律後、量温にもどした。6規定塩健を用い、反応通合物を氷冷下で出ニ7にし、

参考例29

2 , 2 - ジメテル - オクタン酸メテルエステル (29)

mol)を、無水THF (150 ml) 化溶かし、アル プン下-20 ℃で投拌しながら、n-アテルリチ ウム(1.61N, 132 ml, 0.19 mol)を腐下 し、30分間慢拌後、オクタン酸メテルエステル (10.08, 0.063 mol)を腐下し、30分間

接押した。さらに、この反応混合物に、HMPA (10.38,0.057mo4)と、ヨウ化メナル

無水 ジイソプロピルアミン (19.28,0.19

(27.08,0.19 mol)を加え、そのまま-20 でで2時間提供した後、重風にもどして1時間提 拌した。6規定塩製を用いて氷冷下で反応進合物 を叫=7にし、分級した。水陽をエーテル(30%)

分液した。水原をエーテル(30 m×1 回)で抽出し、有機腐を合せて、水(20 m×1 回)かよび 超和 大塩水(20 m×1 回)で洗い、 無水収酸ナトリウムで乾燥は、 漫稲した。 番組残液を蒸留すると、2,2-ジメテル・オクタン酸メテルエステルが待られた(収量 4.5 4 8,0.0 2 4 mol。収率 3 9 %, b.p=110~112℃/35 mHg)。 この構造は以下のデータにより確認された。

IR (成與法): 2925,2860,1730,1450, 1430,1370,1315,1250,

1190,1140,1100,1080,

980,765.72000

NMR ( 9 0 MHs, CDCL<sub>3</sub> ,  $\theta$  ) : 0.6~1.0 (3H, m);

1.15(6H, s); 1.0~1.8(10H,

m); 3.84(3H, a)

MASS (CI法.m/·):187(M++1)

## 特開昭 62-265279 (82)

#### 参考例30

3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - ノナニルホス ホン酸ジメテル (30)

アルゴン下、メナルホスホン酸ジメナル(7.6

8,0.061mol)を無水THP(70ml)に唇かし、-78℃で撹拌しながら n-ブナルリナウム
(1.44 N,42.4 ml,0.061mol)を顔下し、
30分後、2,2-ジメナル-オクタン酸メナル
エステル(4.58,0.024mol)を摘下した。
30分間投拌後、重温にもどした。次いで氷冷下
で酢酸(3.8 ml)と水(10ml)を加え、微縮した。 漁稲残仮に水(20ml)を加え、酢酸エナル
(50ml×2回)で油出し、酢酸エナル膳を水
(20ml×1回)かよび飲和食塩水(20ml×1

アルゴン気圧下、ソイソプロピルアミン(9.0 LL, 64.4 mm o.L ) を無水 THP (100 LL) に形 かし、ョープチルリチウム(1.61 規定。40.0 zd , 6 4.4 mmol )を-78℃で漢下した。 - 18でで30分間提择した後、ノナン酸エチル (10.00%, 53.7 mmo4)を胸下した。 - 78でで30分間提择した後、ヨウ化メナル ( 3.7 ml , 5 9.1 mmol ) & HMPA ( 2.8 ml , . 1 6.1 mmoL ) に耐かして旗下し、-78℃で3 時間単提押した。反応適合物に競和塩化アンモニ ウム水浴板(20以)を加え、これをエーテル (50M×4)で抽出し、ついてエーテル層を水 (50㎡)かよび動和食塩水(50㎡)で洗い。 無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃粒した。蒸留す ると黄色液体の2-メチルノナン酸エナルが扱ら れた (収益9.68928、収率90.1%、沸点 63~64℃/0.7mHg)。 この構造は以下の データにより確認した。

回)で沈い、無水破破ナトリウムで支換後、濃縮した。 濃縮残渣を蒸留すると、3,3-ジメテル-2-オキソ・ノナニルホスホン酸ジメテルが得られた(収量5.349.0.0192 mol,収率79%, b. 20137~140で/0.6 sallg)。この報盗は以下のナータにより確認された。

IR (液區法): 2950,2930,2850,1695. 1455,1380,1360,1250, 1180,1060,1030,860, 830,800,720m<sup>-1</sup>

NMR (90 MHs, CDC23, 8):0.6~1.0(3H, m);
1.15(6H, s);1.0~1.8(10H,
m); 3.64(3H, s)

MASS(CI法, m/+):279(M+1)

## 参考例31

2 - メナルノナン酸エナル (31) a-C<sub>7</sub>H、<sub>5</sub>CHCO<sub>2</sub>Et CH<sub>3</sub>

IR (被擬法): 2925.2855.1731,1456.

1371,1344,1243,1168.

1095.1025,862,726cm<sup>-1</sup>

NMR(100MHz,CDC2<sub>3</sub>, d): 0.70~1.90(21H,

m); 2.19~2.57(1H,m);

4.12(2H,q,J=7.11Hz)

MABS(CI法,m/\*): 201(M++1)

#### 参考例32

2,2-リメナルノナン俊エナル(32)

アルゴン気配下、ソイソプロピルアミン(10.7ml, 78.6 mmol)を無水 THF(100ml)に樹かし、n-アテルリチウム(1.61 規定, 47.6ml, 76.6 mmol)を-78 でで倒下した。
-78 でで30分間投撑した後、2-メチルノナ

特別昭62~265279 (83)

864,772,722cm 1

ン酸エチル (9.60288, 47.9 mmoL)を適下 した。- 78℃で30分間提押した後、ヨウ化メ サル ( 5.5 M , 8 8.3 mmol ) を HMPA ( 2.5 M , 1 4.4 mmol ) に紹かして荷下し、- 7 8 C で 40分削、次いで0℃で40分削、さらに宜温で 4 5分間提拌した。反応混合物に飽和塩化アンモ コウム水溶液(20 ml)を加え、これを酢酸エチ ル(50 M×4)で抽出し、ついて郵酸エチル層 を水(50以)かよび飽和食塩水(50以)で洗 い、無水硫像ナトリウムで乾燥後、濃縮した。蒸 留すると、無色板体の2,2-ジメチルノナン酸 エテルが得られた(収量 9.6 6 2 7 8 , 収率 9 4.1 % , 沸点 5 3 ~ 6 5.5 ℃ / 0.2 2 無 Hg )。 この 構造は以下のデータにより確認した。

IR (液膜法): 2930,2855,1725,1460. 1378,1360,1315,1301, 1273.1243,1178,1144, 1110,1094,1028,942,

エナル ( 5.00 g , 2 3.3 mmol )を満下し、 - 1 8 でで20分間、次いで塩温で2時間提拌し た。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水器液 (20叫)を加え、酢酸エナル(50N×4)で 独出し、ついで酢酸エナル層を水(50%)かよ び飽和女塩水(50%)で洗い、無水硫酸ナトリ ウムで乾燥後、強縮した。カラムクロマトグラフ イー(シリカゲル、酢酸エチル)により精製し、 総粋なる、3-リメナル-2-オキソサシルホス ホン奴ジメチル ( 2.3312 g , 7.9 7 mmoL) が 3 4 %の収率で得られた。この構造は以下のデー タにより確認した。

IR (液膜法): 3440,2930,2855,1701, 1461,1386,1366,1251, 1181,1031,870,843. 805.722cm-1

NMR ( 1 0 0 MHz , CDCL, , 0 ) : 0.7 0~1.6 3 (21H,

NMR(100 MHz , CDC2, ,  $\theta$ ): 0.70 ~ 1.69 (24H, m); 4.11(2H, q, J=

7.11Hz)

MASS (CI 法, m/.):215(M+1)

参考例33

3,3-ジメチル-2-オキソテンルホスホン 酸ジメチル (33)

アルゴン気流下、メチルホスホン板ジメチル (6.1 ml, 5 6.0 mmol) を無水 THF (100ml) 化松かし、n-プチルリチウム(1.61以定。 3 4.7 ml, 5 5.9 mmol)を-78 Cで細下した。 15分間提押した扱、2,2-ジメチルノナン散

MASS (CI法, m/+):293 (M++1) 参考例34

2.2.3-トリメテル - 酪敢メチル (34)



アルゴン気流下、三口フラスコに無水 THP (250 叫)、無水ツイソプロピルアミン(27.1 14,194 mmo4)を加え、- 78℃に合却した。 20分後、1.59規定のa-プチルリチウム (122M,194 mmod)を加えて20分間役 拌し、イソ吉草数メチル(158,129 mmoL) を加え、さらに30分間微拌した。との反応混合 物にヨウ化メチル ( 9.6 4 ml , 1 5 5 mmol )を HMPA (11.22 N), 64.5 mmoL) に紹かして 加え、-78℃で1時間旋拌した後、飽和塩化ア m ); 3.1 4 (2 H , d , J=21.32Hz); ンモニウム水俗液(1 5 0 ml)を加え、エーテル 3.80 / (6 H , d , J=11.2 2 Hz)

特開昭62-265279 (84)

(150 ml×3)で抽出した。有機層を合わせて水(500 ml)、 随和食塩水(500 ml)で洗い、無水硫酸ナトリウム(60 g)で乾燥した後、濃縮し、蒸留すると、12.854 gの無色油状物が得られた。

アルゴン気保下、三口フラスコに無水THP
(250 M)、無水ツイソプロピルアミン(2232 M)、159 mmeと)を加え、一78 でに冷却した。
20分後、1.49 規定のカーアチルリテクム
(106.9 M)、169 mmeと)を加え、20分間
機学した後、上記反応で持られた無色曲状物
(8.28 TP)を加え、さらに30分間浸拌した。
この反応混合物にヨウ化メテル(9.91 M)、159 mmoと)をHMPA (11.1 M)、63.7 mmoと)に
がかして加え、1時間30分-78 でで検拌し、さらに0でで1時間機拌した後、飽和塩化アンモニウム水必該(200 M)が加え、エーテル
(180 M×3)で抽出した。有機層を合わせて

水(500 wl)、 触和食塩水(500 wl)で洗い、 無水硫酸ナトリウム(60 g)で乾燥した後、 濃 超し、 蒸留すると、 無色曲状物の2,2,3-ト リメテル - 酪酸メチルが抑られた(収量7.2624g, 50.4 mme4,39%, b.p.: 140~144 で/760 mHg)。 この様逸は以下のデータより 種綴した。

IR (液解法): 2970,2880.1723.1400, 1379.1330,1261,1188, 1158,1132,1099,1063, 1004.984.944,893,840, 779.739年1

NMR (90 MHs, CDCL<sub>5</sub>, 8): 0.84 (6 H, d,

J = 6.81 Hs); 1.09 (6H,

1); 1.80~2.14 (1 H,m);

3.66 (3H,a)

. MASS (CI法, m/+):145(M++1)

# 参考例 3 5

3 , 3 , 4 - トリメテル- 2 - オキソーペンチ ルホスホン彼ジメテル (35)

33

アルゴン気流下、三口フラスコK無水THF (70 ml.)、メテルホスホン酸 リメテル (5.1 8 ml.)
47.87 mmol )を加え、-78 でに冷却した。
20分後、1.49 規定の n - アテルリチウム
(32.1 ml. 47.87 mmol )を加え、20分間
後律した後、2.2,3-トリメテル Mar メテル
(229788,15.96 mmol )を N,N,N'.
N'-テトラメテルエテレンジアミン (7.2 2 ml.)
47.87 mmol )に 好かして加えた。反応流合物
を-78 でで30分間 微律し、さらに盈盛で一夜
微律した後、飽和塩化アンモニウム水 移後 (70ml)

を加え、節はエテル(50㎡×3)で怕出した。 有機層を合わせて飽和 女塩水(150㎡)で洗い、 無水健康ナトリウム(40g)で乾燥した後、設 縮すると、3.48gの無色 個状物が初られた。こ れをカラムタロマトグラフィー(シリカゲル;酢 罐エテル)によつて精動すると、3.3.4-ト リメテル-2-オキソーペンテル-ホスホン酸 ジ メテル(2.3818g、10.0g mmo と)が63% の収率で得られた。この構造は以下のデータによ り確認した。

IB (液與法): 3425,2950,1699,1640, 1452,1381,1363,1240, 1179,1020,922,861, 808,745cm<sup>-1</sup>

NMR ( 9 0 MHz , CDC $\mathcal{L}_3$  ,  $\delta$  ) : 0.7 7 (6H . d .J= 6.6 1 Hz ); 0.9 9 (6H . s ); 1.65~2.08(1 H . m); 3.07(2H, d .J=21.3 Hz ); 3.7 3 (6H.  $a \cdot J = 11.21 \text{ Hs}$ 

MASS(EI法.m/o):236(M<sup>+</sup>)

#### 经考例 3 6

イソプロピリテンマロン設ジエチル (36)

36

500 m 三ロフラスコに、マロン銀ジエテル
(1338,0.63 mot)、アセトン(728,
1.24 mot)、無水節酸(1068,1.05 mot)、
塩化亜鉛(17.08,0.125 mmot)を入れて、
24時間遺硫した。反応協合液にベンセン(200 ml)を加え、水(100 ml×4)で洗つた。水腦
はベンセン(50 ml×2)で再抽出し、有機層を合わせて濃縮し、残យを減圧下で蒸留すると、油
状のイソプロピリテンマロン酸ジエテル(68.0 %,0.34 mot, b.p.: 112 で/9 mHg)が
41.0%の収率で初られた。との構造は以下のデ

THF(200%)を加え、-50℃に冷却し、酢 酸钡(水和物)(2.429,12.1 mmoL) を加 えた。この疳状にイソプロピリアンマロン酸リエ チル(228,110 mmol)を無水 THF(100 a6)に裕かした俗板を-50℃でゆつくり加えた。 - 50 でで2時間提拌した後、室温で1規定塩酸 (260私)を加えた。この混合液を酢酸エテル (500ml,100ml×3)で抽出し、有機履を 合わせて飽和炭酸水梨ナトリウム水槽液(100 18)を加えて严迫した。沪液の水層と有機層を分 離し、有機層を飽和食塩水(300%)で洗い、 硫酸マグネシウムで乾燥浸漉縮した。残後を減圧 下で蒸留すると、2~エトキシカルポニル・3 , 3 - ジメテルヘやサン世エチル(24.928 . 1 0 2 mmo £ , b.p. 85 - 87 C/1 =Hg ) # 92.7%の収塞で得られた。この構造は以下のデ ータにより孤褪した。

IR ( 液膜法 ): 2960,1750,1730,1460,

ータにより確認した。

IR (被與法): 2980,1730,1650,1450,

1380.1300.1260.1220.

1120.1070,1030,930,

870,800,740cm 1

NMR( 9 0 MHz , CDCL, , & ) : 1. 2 9 ( 6H. t ,

J = 7.1 Hz); 2.01 (6H. •);

4.23 (4 H . q . J=7.1 Hz)

MASS (EI法.m/+):200 (M+)

#### 路海例37

2 - エトキシカル ポニル - 3 , 3 - ジメチルへ キサン酸エテル (37)

3.7

n - プロピルマダネシウムプロミドの THF 船板 (1.62規定,149 M4,242 mme L) に無水

1390,1370.1310.1230.

1200,1120,1090,1040cm<sup>-1</sup>

NMR ( 9 0 MHz , CDC $L_3$  ,  $\theta$  ) : 0.7 - 1.0 (3H.m);

1.0 - 1.6 ( 1 0 H , m ); 1.1 4

(6 H , s ) ; 3.3 1 (1 H , s );

4.1 7 ( 4 H , q , J = 7.1 Hz )

MASS (CI法, m/+):245 (M++1)

#### **验特例38**

3.3-リメチルヘキサン眼エチル(38)

38

2 - エトキシカルポニル - 3 , 3 - ジメチルへ ササン使エチル (24.58,100 mmol)をエ タノール (150 ml) に帮かし、この形骸に1塊 定水酸化ナトリウム水溶液 (180 ml,180 mmol) を加えて窓弧で24 時間、さらに40 でで2 時間 従拝した。反応核に3 規定塩酸 (60 ml,180 mmol)を加え、路液が150 mlになるまで凸鉛

特別昭62-265279 (86)

し、酢酸エチル(200×1)で抽出した。水圏は酢酸エチル(50×2)で再抽出し、有機層を合わせて水(100×1)、飽和食塩水(100×1)で洗い、無水碗酸マグネシウムで乾燥した。得られた解液を機能し、過縮減を180℃で2.5時間微やした。この反応混合物にエーテル(30×1)を加え、ジアソメタンで処理し、エーテルを留去後減圧下で蒸留すると、油状の3,3・ジメチルヘキサン歳エチル(11.0 78,64.4 mmo ℓ, b.p.87-94 ℃/22 m Hg )が 64.4 %の収率で得られた。この確違は以下のデータにより確認した。

IR (被据法): 3000,2920,1740,1470,
1400,1380,1340,1230.

1140,1100,1070,1040cm<sup>-1</sup>
NMR(90MHs,CDC£<sub>3</sub>,8):0.7-1.5(10H,m);
0.98(6H,a);2.17(2H,a);
4.11(2H,q,J=7.1Hs)

MASS(EI法, m/·):172(M<sup>†</sup>)

(10ml)を加えて有機層を分離し、有機層を水(80ml)、飽和食塩水(100ml)で洗い、無水磁酸マグネシウムで乾燥後、機雄した。残渣を減圧下で蒸留すると油状の4,4-ジメテル~2-オヤソへプテルホスホン酸ジメテル(8.11g,32.4 mmold, b.p. 101-104で/0.03mmHg)が79.8 多の収率で得られた。この構造は以下のアータにより確認した。

IR(核媒法): 3500,2970,2900,1720,

1,460,1400,1370,1270,

1190,1040,940,890,820,

7 2 0cm 1

NMR ( 90 MHz, CDC $L_3$ ,  $\delta$  ): 0.6 - 1.5 ( 7 H, m );

0.96(6H, m); 2.48(2H, m);

3.0 3 (2 H, d, J=2 2.7 Hz);

3.76 (6H, 4, J=1 1.2 Hs)

MASS(CI法, m/4):251(M++1)

#### 单等例39

4 · 4 - ジメテル - 2 - オキソヘプチルホスホン娘 ジメテル (39)

メナルホスホン歳ジメナル(11.78,102
mme4)を無水 THP(200㎡)に帯かし、アルコン非国気下でとの得該を一78℃に冷却し、aープテルリテウムのヘキサン溶液(1.63規定、62.3㎡,102 mme4)を加え30分間流搾した。この反応液に、3,3-ジメナルヘキサン散エナル(7.00%,40.6 mme4)を無水 THF(50㎡)に移かした溶液を一78℃で加え、30分間洗搾し、次いで衰退で2時間液搾した。反応溶液に酢酸を加えて中和し、水(20㎡)を加えた後、濃縮した。残造に酢酸エナル(200㎡)と水

## 经考例40

4,4-ジメテルヘキサン酸メチル (40)

100mmet)と少量の mp まを入れ、 mp 素の無式が出るまで加熱した。 冷却後、 2-クロロー2-メテルアタン (10.78,100mmet)を 無水エーテル (40ml) に移かした格液のうちの4mlを加えた。 後りの移放をエーテルがゆつくり 環流する程度の返さで簡下し、海下後宝温で1時間後搾し、無水 THF (50ml)を加えた。

次に塩化部一鍋(198号。200mmol)を 500型の三ロフラスコに入れ、との中に無水 THP(150元)を加え、つづいて、上記で調製 したグリコヤール試薬を0℃でゆつくり加えた。

## 特開昭62-265279 (87)

この反応溶液にβ-プロピオラクトン(6.008, 83.3 mmo4)を無水THF(100×1)に溶かした 俗液を0℃で2時間かけて腐下した。0℃で2時 間、次いで簠簋で6時間批拌し、反応温合物に3 規定塩酸(100%)と水(100%)を加え、 エーテルで抽出した。有機暦を機総後、1規定水 **歳化ナトリウム水溶液(100%)とエーテルを** 加え、有機層と水層を分離後、水層に3規定塩散 を出っ1になるまで加えた。この溶液をエーテル で抽出し、有機層を水、魚和食塩水で洗つた後蓋 縮した。残狡にエーテル(20%)を加え、ジア **ソメメンでエステル化した。エーテルを除去した** 後幾種を滅圧下で蒸留すると油状の4,1~ジメ チルヘキサン 皮メチル (3.118,19.7 mmoL, ъ.р. 80 - 83 С/22 m H&)が23.6 がの収 窓で得られた。この構造は以下のデータにより確 嫁した。

IR(液膜法): 2960,1740,1460,1440,

mmoん)を無水 THF ( 8 0 ㎡ ) 化部かし、アルゴ ン雰囲気下でとの軽液を-18℃に冷却し、ロ-プチルリチウムのヘキサン密被(1.63規定、29.1 n4, 47.5 mmoと)を加え、30分間提押した。 この反応液に4,4 - ジメテルヘキサン酸メチル (3.00 f, 19.0 mmo4) を無水THF (15al) MASS(C1法, m/o): 251(M+1) 化俗かした裕波を一78℃で加え、30分間挠抖 した後、鼠温にもとした。酢酸を加えて反応液を 中和し、少量の水を加えた後級縮した。残渣に能 **酸エチルを加え、酢酸エチル増を水、飽和食塩水** て洗い、無水健設マグネシウムで乾燥後避難した。 残渣を減圧下で蒸得すると、油状の5,5~ジメチル - 2 - オキソヘプテルホスホン酸 ジメチル (3.38 8 , 1 3.5 mmoL , b.p. 1 20 - 1 22 C/0.18 mmH8) が71.1 多の収率で得られた。との構造は以下の データにより確認した。

IR(KBr法): 3500,2970,1710,1460, 1390,1370,1270,1190.

1390,1370,1310,1280, 1260,1200,1170,1070. 1020,1000,900,870,860, 790cm -1

NMR(90MHs, CDC $\ell_s$ ,  $\delta$ ): 0.6 - 1.05 (9H, m); 1.05 - 1.4 (2H, m): 1.4 - 1.7 (2H,m); 2.1 - 2.4 (2H,m); 3.66 (3H, s)

MASS(CI法,m/e):159(M++1)

## **华** 为例 4 1

5,5-ジメチル・2-オキソーヘプチルホス ホン酸ジメチル (41)

メテルホスホン酸 ジメチル ( 5.898,475

1040,870,840,810cm-1 NMR(90MHs.CDCL, .8): 0.7 - 1.0 (9H, m); 1.05 - 1.7(4H, m); 2.4 - 2.8(2H, m); 3.10(2H, 4, J=22.7)Hz); 3.79 (6H, d, J=1 1.2 Hz)

## 华特例42

3~メチル~2-オキソ-ヘプチルホスホン設

3-メチル-2-オキソ-5-ヘプチニルホス ホン酸ジメチル(1 0.0 g . 0.0 4 3 mol )を酢 俊エチル(100mb)に浴かし、10ガーパラン ウム - 活性炭 ( 5.0 8 ) を加え、水果雰囲気下で 1 時間攪拌した。との反応混合物を促進し、促放

特開昭62-265279 (88)

/ 0.0 5 mHs )。この構造は以下のデータにより 確認した。

0.034 mot, 収本80%, b.p. 90~92℃

IR (夜嶼法): 3490,2960,2930,2870, 2855,1715,1460,1400,

880,840,810,725,680cm<sup>-1</sup>

1380,1260,1185,1030.

NMR(90MHz,CDC23,0): 0.89 (3H, t, J=5.7Hz); 1.10 (3H,d, J=6.8Hz); 1.0~

> 2.0 (6H,m); 2.5~2.9 (1H,m); 3.1 2 (2H,d,J=22.4Hs); 3.77

(6H, d, J=11.2Hs)

MASS(EI 法, m/+):236(M+)

## **贷为例43**

4-3-メテルヘキサン酸(43)

乾燥した。エーテルを留去様、180cの抽浴中 で及政ガスが発生しなくなるまで加熱し、滅圧為 留によつて精殺すると、 dú-3-メナルへキサン OR ( 1 7 2 8 , 1.3 2 3 mol , b.p. 1 1 2~ 113℃/15mH8)が76%の収率で得られた。 d4-3-メチルペキサン酸(1108.0.845 mot)を95ダエタノール(500%)に辞かじ、 その熱格液にムーシンコニジン(2258,0.764 mo4)を加え、不辞物を炉通した後、炉液に200 m6の水を加え、氷冷して結晶を得た。さらに 8 0 ダエタノールで再結晶を繰り返してシンコニジン 塩(408)を得た。これを104塩酸で分解し、 エーテル(500 M×4)で抽出した。エーテル 眉を合わせて無水碗娘ナトリウムで乾燥した径段 増した。 この残盗を波圧蒸留にて棺製し、光学和 度985の4-3-メナルヘキサン酸(10.63。 0.0 8 1 5 me£ , h.p. 1 1 8 ~ 1 1 9 C /17mmH9) を19.3多の収率で得た。この構造は以下のテー

アルゴン気液下、金属ナトリウム(420g, 1827mot)を無水エタノール(500ml)に 形かした。この唇液にマロン酸エチル(2893g, 1806met)を提择しながら一気に加え、 更に2-プロモベンタン(2626g, 1738met)を初めはゆつくり演下し、臭化ナトリウム 沈殿が析出した後はエタノールがゆつくり発流し、 温にもどして50g水酸化カリウム水溶液(510g)をゆつくり滴下し、再びゆつくり具張して4 の過塩酸を加え1時間違流した。盆温にもどして4 時間違減を加え1時間違流した。盆温にもどして の過塩酸を加え1時間違流した。 200ml × 3)で抽出し、飽和食塩水 (200ml × 2)で洗い、無水硫酸ナトリウムで

メにより確認した。

 $(\alpha)_{n}^{27} = -2.20^{\circ} (L = 1.0 \text{ nest})$ 

IR (被跳法): 3500~2300, 2955, 2920, 2825, 1705, 1460, 1455, 1405, 1375, 1300, 1240, 1200, 1150, 1125, 1100, 930cm<sup>-1</sup>

NMR(90MHs, CDCL<sub>5</sub>, 8): 0.8~1.1 (6H, m); 1.2 ~1.5 (4H, m); 1.7~2.5 (3H, m); 1 1.7 (1H, s)

MASS(EI法, m/e):130(M+)

# 华净例44

(48) - 4 - メテル - 2 - オキソーヘプチルホ スホン酸ジメテル (44)

特開昭62-265279 (89)

ℓ-3-メチルへキサン酸(108,76.9 mmoℓ) に過剰のジアソメタンエーテル格液を加え、濃縮快減圧蒸留をして、ℓ-3-メテルヘキサン酸メチルエステル(8.78,60.4 mmoℓ, b.p. 105~107℃/105 mmH8)を収率74条で得た。

次にメナルホスホン酸シメチル(13.68,
110 mmol)を無水THF(200m)に密かし、アルゴン気徒下-78℃で投弾したがら1.63規定のカープテルリチウム(65ml,106 mmol)を傾下し、20分間投搾した。ことへ無水THF(20ml)に溶かしたと-3-メテルへキサン酸メテル(6.928,48 mmol)を摘下し、 室温で1時間投搾した。酢酸(6.7ml)で中和した後水(70ml)を加えた。機器後受液をエーテル(200ml)を加えた。機器後受液をエーテル(200ml)を加えた。機器を受液をエーテル(200ml)を加えた。機器を受液をあわせて

が(70ml)を加えた。機器を受液をカわせて

が(40ml)を加えた。機器を受液をカわせて

なんな水(40ml×2)で洗い無水硫酸ナトリウムで乾燥した。機能後減圧蒸留によって

和製し、

(285.58,279moL) に挽拌したがら三臭化リン(657.28,243moL)を満下した。満下終了後0℃で更に2時間、次いで量温で終夜搅拌を続けた。砕氷(3008)を注意して添加し、発粉がかさまつてから更に1時間撹拌した。有優層を分離した砂水層をエーテル(500m/x3)で抽出し、有機層をあわせて飽和食塩水(300m/x2)、5多炭酸ナトリウム水移紋(250m/x2)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、緩縮した後蒸留で物製して2-プロモヘキサン(35.58,215moL,b.p.141~142℃/760m/m/x)を収率77多で得た。この構造は以下のデータにより確認した。

IR (液填法): 2955,2920,2860,1465, 1455,1375,1285,1235, 1190,1145,1045,980, 900,785,730cm<sup>-1</sup>

NMR(90MH:, CDC $\ell_5$ ,  $\delta$ ): 0.8~1.05(3H, m);

4(S) - メテル - 2 - オキソ - ヘプテルホスホン酸 ジメテル (8.188,34.6 mmol, b.p.114~ 115℃/0.25 mmH8)が収塞72まで得られた。 との構造は以下のデータにより確認した。

NMR(90MHz, CDCL<sub>5</sub>, 8): 0.80~1.0(6H, m);
1.15~1.40(4H, m); 1.80~2.20
(1H, m); 2.48(1H, d, J=6.8Hz);
2.55(1H, d, J=6.3 (Iz); 3.09
(2H, d, J=22.7Hz); 3.79(6H,

MASS(EI 法, m/•):236(M+)

d, J=1 1.2 Hx)

#### **辞寿例 4 5**

2 - プロモヘキサン (45)

アルゴン気流下で、氷冷下2・ヘキサノール

1.2~1.6 (4H,m); 1.70 (3H, d, J=6.6Hz); 1.65~2.0 (2H,m); 3.8~4.3 (1H,m)

MASS(EI 法, m/+):85(M+-Br)

### 共考例 4 6

4-3-メナルヘアタン酸(46)

アルゴン気流下、無水エタノール(900ml) に金銭ナトリウム(70.69,3.07mol)を形かし、流洋しながらマロン設エチル(5108, 3.18mol)を森加した。更に、2-プロモヘキサン(4758,288mol)をゆつくり横下し、 臭化ナトリウムが折出した後はエタノールがゆつくり横下し、 は流する速度で横下した。横下終了後4時間 登流し、窒瘟にして50多水酸化カリウム水溶液

## 特開昭62-265279 (90)

(8438)を横下し、5時間遺流した。エタノ ール貿去後減塩酸(600%)で中和して、エー テル(18×3)で抽出し、無水硫酸ナトリウム で乾燥した。 微縮した後油浴中で、130℃で2 時間、次に昇盛して180℃で2時間半加熱し、 残渣を放圧蒸留すると d4 - 3 - メチルヘプタン酸 (3109, 2.15mo4, b.p. 124~125C /25 maHg )が75多の収率で得られた。

上で得られた d&-3-メナルヘアメン酸 (163 8 , 1.1 3 mol) & & - >> = = >> (3008, 1.02 mol )で塩をつくり、60メエメノールに より12回再結晶を行い、シンコニジン塩134 8を得た。次にこれを10%塩酸(230%)で 分解し、エーテル(500××4)で抽出し、無 水磁像ナトリウムで乾燥し、繰縮した後波圧蒸留 をして光学純度988のL・3・メナルヘアメン 酸(379,0.257meL,b.p=114~115 C/18mHg )を収率45.5%で得た。この構造

4-3-メナルヘアメン酸(18.08,0.125 moも)を無水メタノール(100㎡)に唇かし、 1叫の映硫版を添加して3時間遺流した。メタノ ールを留去して5%炭敏ナトリウムで乾燥後浸祉 し、波圧蒸留をするとも・3~メナルへプォン酸 メナル(17.18,0.108 mol)が収率86.5 るで得られた。

次化メチルホスホン酸ジメチル(3258。 0.262 mol)を無水THF (480 ml) に辞かし、 - 7 8 C C 1.6 3 規定の n - プチルリチウム (160 ml, 0.261 moL) を横下し、30分間 **뷫拌した。この反応液にLi3-メチルヘプタン** ヴメチル(1 6.58 , 0:104 mol)を無水THP (25%)に形かして滴下し、- 78℃で1時間、 次いで簠ढで2時間提拌した。この反応液に酢酸 (1944)と水(100m)を加え、THPを留去 し、エーテル(500ml×3)で抽出した。有機 潜をあわせて飽和食塩水(250㎡×2)で洗い、 MA88(EI法, m/o):250(M<sup>+</sup>)

は以下のアータにより確認した。  $(\alpha)_{D}^{25} = -3.446^{\circ} (L = 1.0 \text{ nest})$ IR(液膜法):3500~2200,2950,2910, 2860,1705,1460,1455. 1405.1375.1300.1280. 1225.1190.1150.1125. 1100,940cm-1 NMR (90MHs, CDC $\ell_{5}$ ,  $\delta$ ): 0.7 5 - 1.1 (6 H, m); L15~1.5 (6H, m): 1.7~2.6 (3H,m);11.23(1H,m) MASS(EI法, m/e):132(M+)

# 参考例47

(48)-4-メナル-2-オキソオクナルホ スポン酸 ジメテル (47)

無水硫酸ナトリウムで乾燥後最超し、減圧蒸密に て精弾すると(48)-4-メチル-2-オキソ - オクテルホスホン酸ジメテル(2 3.6 8 , 0.0 9 4 mol, b.p 1 2 4~1 2 5 C/0.5 maHg ) が収率90%で得られた。この構造は以下のデー 々により確認した。

 $(a)_{0}^{25} = -3.0 \text{ P} (c=1.157, \beta \beta J - N)$ IR (液膜法): 3480,2960,2940,2890, 2860.1720.1715.1465. 1405,1380,1265,1185, 1060,1040,985,905, 880.835.810.735.720cm<sup>-1</sup>

NMR(90MH:, CDC $L_x$ ,  $\delta$ ): 0.80~1.0 (6 H.m): 1.15~1.35 (6H.m); 1.80~2.20 (1H.m); 2.45~2.65(2H.m); 3.08 (2H, d, J= 22.6Hz); 3.79 (2H, d, J=11.2H1)

## 特開昭62-265279 (91)

#### 公均例 4 8

シクロペンタンカルポン設メナル(4.8)

シクロペンタンカルボン酸(8.0 g. 0.0 70 mol) ヤエーナル(30 mb) 化浴かし、氷冷下で撹拌し ながら過剰のシアゾメタンエーナル溶液をゆつく り加えた。エーテルを避縮後塊低を減圧蒸留する と無色透明な油状物シクロペンタンカルボン酸メ ナルが得られた(7.6 5 g. 0.0 5 3 mol。収率 8 5.2 %。b.p. 8 2 ~ 8 3 ℃ / 6 2 mm Hg)。 この認逸は以下のデータ化より可認した。

IR(被與法):2960.2875.1730. 1430,1360.1305. 1260,1190,1080.

830,755 cm -1

にもとし1時間提择した。次に酢酸(5.4 ml)と
水(10ml)を加えた。緑脳後、磯脳幾隆に水(
30ml)を加え、酢酸エテル(100ml×2)で
抽出した。有機脳をあわせて、水(20ml)、顔
和食塩水(20ml)で洗い、無水醸酸ナトリウム
で乾燥し、過越した。緑粒幾後を被圧蒸留すると
無色透明な油状の2-シクロベンチルー2-オキ
ソーエテルホスホン酸ジメチルが得られた(7.65

多、0.035mol、収率89.1%、b.pl06~108
でノ0.2 mt H8)。この構造に以下のデータより確
認した。

IR(板域法):3480,2870,1700,

1445,1390,1355,

1255,1180,1015,

910,865,800cm<sup>-1</sup>

NMR(90MHz.CDC1<sub>3</sub>.8):1.4~2.0

(8H.m):2.8~3.3

NMR(90MHz, CDC1<sub>2</sub>, 8) 1.4 ~ 2.1 (8 H, m); 2.5 ~ 3.0 (1 H, m); 3.6 7 (3 H, 2)

MASS(EI法,m/e); 128(M+)

#### 23岁例 4 9

アルゴン気流下、メチルホスホン即ジメチル
(11.55g, 0.093 mol) を無水THF(150
ml) に終かし、-78℃で潜拌している中へnブチルリチウムへキサン溶液(1.67規定、56.1
ml、0.094 mol) を滴下し、そのまま30分間按
付した。この反応溶液に、無水THF(10 ml)に
否かしたシクロペンタンカルポン酸メチル(5.0
g、0.039 mol)を加え、30分間按拌後0℃

d , J = 2 2.4 Hz ) : 3.7 9 ( 5 H , d , J = 1 1.2 Hz )

MASS(E1法、m/e): 220(M<sup>+</sup>)

## **多特例 5 0**

シクロヘキサンカルポン酸メナル(50)

シクロへキサンカルポン酸(1.4g、0.058 mol)をエーテル(30 ml) 化部かし、氷冷下で 機律しながら、過剰のジアゾメタンエーテル部液 たゆつくり加え、エーテルを設解な、機能を設正 磁智すると、無色透明な液体のシクロへキサンカルポン酸メテルが得られた(収量 5.6g、0.039 mol、収率 67.2%、b.p. 73~74℃/18 mmHg)。この供途は以下のデータで確認した。

IR(液鎮法):3450,2930,2850,

特開昭62-265279 (92)

1 4 1 5 , 1 3 8 0 , 1 3 0 5 , 1 2 7 0 , 1 1 9 0 , 1 1 7 0 , 1 1 3 0 , 1 0 7 0 , 1 0 4 0 , 9 8 0 , 8 9 0 , 8 4 0 , 7 9 5 , 7 5 5 cm<sup>-1</sup>

NMR(90MHz,CDC13.8): 1.0~2.5
(11H,m): 3.6 6 (3H,

MASS(EI法、m/c);142(M<sup>+</sup>)

## 参写例 5 1

 $2- \sqrt{2}$  ロヘキシルー 2- オキソーエチルホスホン限ジメテル( $\frac{5}{2}$ 1)

アルゴン芬田気下で、メチルホスホン微ジメテル(11.738、0.095mol)を無水では下(150mb)に浴かし、~18℃で提拌しながら n~ブチ

1390.1365.1305. 1250.1180.1130. 1025.990.915.890. 655.830,795.730.

NMR(90MHz.CDC1<sub>3</sub>.8): 0.8~2.1
(10H.m); 2.3~2.8
(1H.m); 3.13(2H.
d.J-22.4Hz); 5.70
(dH,d.J-11.2Hz)

MASS(EI法、m/e):234(M+)

## 参考例 5 2

3 - シクロベンチルー 2 - オキソープロビルホスホン取ジメチル(5\_2)

ルリナウムへキサン溶液 ( 1.6 7 N 、 8 6.7 ml、 0.095 mol)を胸下し、そのまま30分間投控し た。この反応帯骸に無水THF(10㎡)に溶か したシクロヘキサンカルボン酸メチル(3.69、 0.039 6 mol)を満下し、3 0分間提排後、0℃ にもどし、酢酸(5.8 ml)と水(10ml)を加え た。機絡後、強縮残迹に水(30%)を加え、能 酸エチル(50㎡×2回)で抽出し、酢酸エチル 層を水(20m8×1回)及び飽和食塩水(20m8 ×1回)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、 機構した。躁縮残渣を減圧蒸留すると無色透明な 柚状の2~シクロヘキシルー2~オやソーエチル ホスホン酸ジメナルが得られた(収量 8.8 2 8、 0.0 3 7 mol 、収率 9 3.4 %、b.p. 1 1 4~ 1 1 5 ℃ / 0 2 5 m Hg)。この構造は以下のデー メにより確認した。

IR(旅陳法):3450,2920.2840.

シクロペンチル酢酸 ( 7.9 g 、 0.0 6 2 mol)を エーテル(30型)に溶かし、氷冷下で提押しな がら過期のジアゾメタンエーテル溶液を加え、過 解後、残盗を減圧蒸留すると無色透明な核体のシ クロペンチル酢酸メチルエステルが得られた(収 量 5.5 g、 0.0 3 9 mol、収率 6 2.5 %、b.p. 6 4~ 6 5℃/ 1 5 m HS)。次に、アルゴン雰囲 気下で、メチルホスホン酸ジメチル(10.98、 0.0-6 8 mol) を深水THF(100ml)に溶かし、 - 7 8 ℃で投掉しながら n ープチルリチウムヘキ サン群板( 1.5 8 N 、 5 5.7 pl 、 0.0 8 8 mol ) を 摘下し、30分後さらに無水THF(10%)に **裕かした上記で合成したシクロペンテル酢酸メチ** ル ( 5.0 g 、 0.0 3 5 mol ) を崩下し、そのまま 30分間提拌した。この反応溶散を0℃にもとし、 酢酸 (5÷3 ml)と水 (20 ml)を加え、濃縮後、 **薩総残盗に水(30㎡)を加え、酢酸エチル(** 50 ml×2回)で抽出し、酢酸エテル層を水(20

# 特開昭62-265279 (93)

記×1回)及び飽和食塩水(20配×1回)で洗 い、無水階級ナトリウムで乾燥後、過縮した。微 超段磁を越圧蒸撃すると無色透明な油状の3-ジ クロペンチルー 2 ーオキソープロピルホスホン設 ジメナルが得られた(収益 7.8g、 0.033 mol、 収率947%、b.p. 110~112℃/0.13 mans)。この構造は以下のデータにより確認し

IR(液跳法);3450,2950,2850. 1870.1600.1565. 1450,1405,1370, 1310,1250,1175,

1130,1110,1050,

1025.995.875.

NMR(90MHz, CDC1, . 8): 0.7~1.2 (3H.m): 1.2~2.0

(2.0 -2.4 (1H,m); (4H.m); 2.87(2H.

IR(液旋法):2900.2830,2650.

1725.1435.1385.

1345,1275,1250.

1225,1180,1150,

1100,1070.1000,

955,930,895,860,

840.790.700cm-1

NMR(90MHz . CDC13 . 8): 0.7 ~ 2.0

(11H.m): 2.19(2H.

d , J = 7.0 Hz ) : 3.6 8

(3A.s)

MASS(CI法、m/e):157(M++1)

## 谷学例 5 4

3-シクロヘキシルー2ーオキソープロビルホ スポン酸タメチル(5も)

d . J - 6.8 Hz ): 3.0 1 (2H.d.J-22.7Hz): 3.7 2 ( 6 H , d . J - 1 1.2

MASS(EI法、m/e):234(M+)

#### **给考例53**

シクロヘキシル酢酸メナル(53)

53

シクロヘキシル酢酸( 9.3 4 g 、 0.0 f t mol ) をエーテル(30叫)に終かし、氷冷下で復拝し ながら週期のジアゾメメンエーテル溶液をゆつく り加え、エーナルを機縮後、機道を設圧蒸留する 815、780、710、845cm<sup>-1</sup> と無色透明な被体のシクロへキシル卵散メナルが 借られたく収益7.45g、0.048 mol、収率 7 2.4 %, b.p. 8 8 ~ 8 8 C / 1 2 m H3) . 2 の構造は以下のデータにより確認した。

> アルゴン芬匪気下で、メチルホスホン酸 ジメナ ル ( 1 0.3 g 、 0.0 8 3 mol ) 多無水THF ( 1 5 0 al) に啓かし、-18℃で挫律しながらュープチ ルリチウムヘキサン溶液し 1.6 7 N、 5 0 私、 0.0 8 3 mol ) を簡下し、3 0 分後さらに無水THF (10%)に浴かしたシクロヘキシル酢酸メチル ( 5.0 8、 0.0 3 5 mol) を加えそのまま3 0 分間 提拌した。反応溶液を0℃にもとし酢酸(5 ㎡) と水(10㎡)を加え、漁結し、残渣に水(30 お)を加えた後、酢配エチル(50m×2回)で 抽出し、酢酸エチル層を水(20m/×1回)及び 線和食塩水(20m/×1面)で洗い、無水硫酸ナ トリウムで乾燥後、過縮した。過縮残渣を放圧器 留すると無色透明な油状物の 3 ーシクロへキシル - 2 - オキソープロピルホスホン酸タメチルが得 られた(収量7.48、0.0298mol、収率853 %、b.p.1 1 8~1 2 2 C / 0.2 3 mm Hg). こ の構造は以下のデータで確認した。

# 特開昭62-265279 (94)

IR(被政法):3450,2905,2840, 1705,1440,1395, 1375,1350,1250, 1030,960,930, 910,895,840,820,

NMR(90MHz, CDC1<sub>3</sub>, 8): 0.6 ~ 2.1

(11H.m): 2.48(2H.d.J-6.6Hz): 3.06

(2H.d.J-22.7Hz):
3.78(6H.d.J-11.2

Ha) MASS(EI法,m/•):248(M<sup>+</sup>)

#### 益場例 5 5

3 ーシクロヘキシルプロピオン放メテル(5.5)

t. J = 7.8 Hz): 3.8 6

MASS(EI法、m/•):170(M<sup>+</sup>)

参考例56

4-20ロヘキシル-2-オキソープチル-ホスホン酸ジメテル(6.5)

アルゴン労団気下で、メチルホスホン酸ジメチル(9.05g、73 mmol)を無水でHF(100 ml)に溶かし、-78 でで撹拌しながらロープチルリチウム(1.63N、45.1ml、73 mmol)を滴下し、30分後さらに無水でHF(10 ml)に 静かした3-シクロヘキシルプロピオン壁メチル(5.0g、29.4 mmol)を摘下し、30分間撹拌した。この反応溶板を0でにもどし、酢酸(4.4 ml)と水(10 ml)を加え、曲線後、機液に水

3 - シクロヘキシルブロビオン酸( 5.0 g 、 3 2.1 mmol)をエーテル( 3 0 ml) に落かし、 水冷下で撹拌しながら過剰のジアゾメタンエーテ ル溶板を加え、凝線後残値を減圧蒸留すると無色 透明な液体の 3 - シクロヘキシルブロビオン酸メ テルが得られた(収益 4.8 g 、 2 6.2 mmol、収 率 8 8 %、b.p. 9 5 ~ 9 9 ℃ / 8 mm Hg)。この 構造は以下のデータにより確認した。

IR(被談法):2930.2860.1740.
1450,1435.1370.
1350.1325,1310.
1275,1250.1195.
1160.1130.1080.
1060,1020.990.
890.845,825,800.

NMR(80MHz.CDC1<sub>3</sub>.8): 0.6~1.8 (13H.m); 232(2H.

(30%)を加え、郵政エテル(50%×2回)で抽出し、郵政エテル層を水(20%×1回)及び飽和食塩水(20%×1回)で洗い、無水破設ナトリクムで乾燥後、微縮した。強縮残渣を放圧蒸留すると無色透明な抽状の4ーシクロヘキシルー2ーボギソープテルホスホン酸ジメテルが得られた(収益6.3%、24mmol、収率81.7%、b.p.138~142℃/0.08mHJ)。この構造は以下のデータにより確認した。

IR(初版法):3500.2925.2860. 1710.1445.1400. 1365.1310.1260. 1180.1030.950. 880.835.810.710,

NMR(90MHz.CDCl<sub>3</sub>.8): 0.6~1.8 (13H.m): 2.63(2H. t.J-7.4Hz); 3.09

## 特開昭 62-265279 (95)

(2H, d. 22.7Hz); 3.78(8H, d. J-11.2

MASS(EI法、m/e):262(M<sup>+</sup>)

#### 超海线 5 7

2-シクロヘキシループロピオン歌(5\_7)

アルゴン気焼下、三口フラスコに無水THF
(300 mb)、無水少イソプロビルアミン(47.04 mb、335.6 mmol)を加え、氷冷した。20分後、
1.63 規定の n ープナルリナウム(2059 mb、
335.6 mmol)を加え、20分間境搾し、さらに
ンクロヘキシル酢酸(14.9148、104.9 mmol)
を加え、20分間境搾した。ついで、この反応進
台物に、HMPA(6839 mb、335.6 mmol)を
加え、20分間競搾した後、ヨウ化メナル(19.6

1 0 4 9 , 1 0 2 7 , 9 8 1 , 9 4 3 , 8 8 8 , 8 5 5 , 8 3 1 , 6 7 2 cm<sup>-1</sup>

NMR(100MHz, CDC1<sub>3</sub>, 8): 1.1 3 (3 H,
d. J = 7.0 3 Hz): 0.7 3
~ 2.0 0 (1 1 H, m):
2.0 5 ~ 2.4 4 (1 H, m)
9.7 6 ~ 1 0.8 2 (1 H, %
近(5 B)

MASS(CI法、m/e):157(M++1)

# 容均例 5 8

2 - ジクロヘキシルー 2 - メチルプロピオン版 メチル(5 B)

アルゴン気気下、三口フラスコに紙水THF

記、314.6 mmol)を加え、室風で1時間撹拌した。反応進合物にも規定塩酸(40cc)を加え、水(400%)を加えてエーテル(300%、100%×2)で抽出した。有機層を合わせて水(500%)が協和食塩水(500%)で洗い、無水保健ナトリウム(100g)で乾燥した砂、濃酸すると14.42gの無色油状物が初られた。これを減圧蒸留すると無色結晶の2-シクロヘキシルプロビオン酸が得られた(収量129017g、79%、b.p.106~110℃/03mHg)。この構造は以下のデータにより確認した。m.p.63~64℃

IR(KBr法): 2910(3650~2150)。
2850,2650.2550。
1700.1454.1437。
1411,1375.1329。
1284.1241.1204。

(50g)、無水ダイソプロピルアミン( 6.0 3 m6、43 mmol)を加え、- 78℃に冷却した。 20分後、1.62規定のnープチルリチウム (26.5 xl、43 mmol)を加え、20分間粉拌 した後、2ーシクロヘキシルブロピオン間メチル (4.8784g、28.7 mmol)を加え、さらに 40分間撞挫した。この反応混合物にヨウ化メチ n(2.1 4 mf, 3 4.4 mmol) \* HMPA (2.5 mf, 1 4.4 mmol) に高かして加え、3 0 分間投撑し た後、飽和塩化アンモニウム水溶液(50%)を 加え、エーテル(50M×3)で抽出した。有機 題を合わせて水(150ml)、飽和食塩水(150 al)で洗い、無水吸口ナトリウム(35g)で乾 燥した役、避路すると、5.27月の無色油状物が 得られた。これを該圧蒸留すると無色油状物の2 ーシクロヘキシルー2ーメチルプロピオン設メチ ルが得られた(収益3.5958、74%、b.p. 137~138℃/5 Ran H9)。この構造は以下

# 特開昭62-265279 (96)

のデータにより程息した。

IR(採填法):2930.2851.1727。

1444.1385.1363.

1317.1268.1242.

1191,1142,1103.

1054,1024,1005.

984,945,901;863.

842.819.778.760

CR -1

NMR(100MHs, CDC1, . 0): 0.67~1.95

(11H.m):110(6H.

a); 3.6 5 (3 H.a) ·

MASS(CI法、m/e):185(M++1)

#### 参考例 5 9

3 - シクロヘキシルー 3 - メチルー 2 - オキソ

- プチルホスホンほシメチル(5\_9)

**ロジメナル(1.0787**g、3.9 mmol)が12% の収率で得られた。この構造は以下のデータによ り確認した。

IR(板膜法): 3440.2910.2850.

1700.1443,1382,

1363,1243,1180.

1022.939.883.839,

803,722 cm-1

NMR(100MHz.CDC13.8): 0.64~1.93

(11H.m); 1.0 6 (

(6 H , m ) : 3.1 4 ( 2 H .

d . J = 2 1.1 0 Hz ) : 3.8 0

(6 H . d . J - 1 1.2 2 Hz )

MASS(CI法、m/e):277(M<sup>+</sup>+1)

# **公**为例 5 0

3 - シクロヘキシルー 2 - メナルプロピオン酸 メナル(6\_0)

アルゴン気流下、三口フラスコに無水THF (180%)、メチルホスホン酸ジメチル(10.6 型、97.5 mmol) を加え、-78 でに冷却した。 20分後、1.61規定のロープナルリナウム (50.6 M、81.5 mmol) 安加之。20分間提 押した扱、2-シクロヘキシル-2-メチルブロ ビオン取メチル( 8.0 0 1 g 、 8 2.6 mmol )を HMPA ( 1 4.2 M 、 8 1.5 mmol ) に溶かして加 えた。艮応進合物を一78℃で30分間指律し、 さらに意復で1時間推拌した後、麹和塩化アンモ ニウム水溶版(100%)を加え、酢酸エチル (50 M × 8) で抽出した。有機層を合わせて、 水(180㎡)、飽和食塩水(180㎡)で洗い、 無水洗剤ナトリクム(508)で乾燥した後、湯 超すると、10.689の無色油状物が得られた。と れをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: 酢 酸エテル)によつて精製すると、3~シクロヘキ シルー3 ーメチルー2 - オキソープチルホスホン

60

アルゴン気流下、ジイソプロピルアミン(19.74 xx、140.8 mmol)を無水下HF(100xx)に静かし、nープチルリチウム(1.44規定、97.8 xx、140.8 mmol)を0でで満下した。0でで1時間接押した後、3ーシクロヘキシルプロピオンで(10.00%、64.0 mmol)を簡加した。0でで10分間接押した後、HMPA(24.5 xx、140.8 mmol)を滴加し、20分間提押した。日ウ化メチル(8.4 xx、134.4 mmol)を0でで摘加し、窓型で2時間接押した。反応進合物に飽和塩化アンモニウム水形液を加え、透塩酸によりPH2にした後、これを酢酸エチル(50xx4)で抽出し、ついで酢酸エチル層を水(50xx4)なよび飽和食塩水(50xx)で洗い、無水、硫酸ナト

特開昭62-265279(97)

リウムで乾燥後、 撥結した。 これを蒸留すると粗生 (物をして3-シクロヘキシル-2-メチルブロビオン酸(添点90.5-101で/0.2 mHg、11.8556g)が得られた。 これを、エーテル(100 ml)に潜かし、0ででジアゾメタンエーテル溶液(110 ml)を満加した。 濃縮した後カラムクロマトグラフィー(シリカゲル;エーナル)により分離精製し、純粋な3-シクロヘキシルー2-メチルブロビオン酸メチル(10.8672g、59.0 mmol)が 02.2%の収率で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

NMR(100MHz.CDC13.8): 0.80~

後、ヨウ化メチル(3.9 xk、63.3 mmol)を HMPA(2.2 xk、12.7 mmol) に溶かして滴加 し、-78℃で1時間撹拌した。反応復合物に飽 和塩化アンモニウム水移液を加え、これをエーナ ル(50 xk×4) で抽出し、ついでエーテル値を 水(50 xk) および飽和食塩水(50 xk) で祝い、 無水成破ナトリウムで乾燥欲、横縮した。これを 孤留すると無色液体の3-シクロヘキシル-2。 ユージメチルブロビオン酸メチルが得られた(収 量5.72948、収率52.2%、沸点121.5~ 123℃/22xx Hy)。この構造は以下のデータ により確認した。

IR(被减法):3420.2910.2845. 1727.1444.1382, 1360.1300.1252, 1205.1190.1155. 1015.985.869. 1.9 0 ( 1 6 H, m ) : 0.2 0 ~ 0.8 5 ( 1 H, m ) : 3.6 6

MASS(EI法、m/e):184(M<sup>+</sup>)

#### 谷净例61

3 - シクロヘキシル- 2 . 2 - ジメチルブロビ オンロメチル(6 1)

NMR(100MHz.CDCl<sub>2</sub>.8) 0.60~ 2.00(19H.m); 3.64 (3H.s)

MASS(EI法、m/e):198(M<sup>+</sup>)

# **参考例 6 2**

4 - シクロヘキシルー3 , 3 - ジメチルー2 -オキソプチルホスホン酸ジメチル(6.2)

アルゴン気流下、メチルホスホン酸ジメチル
( 6.6 ml、 6 0.5 mmol ) を無水下HF(1 0 0
ml) に溶かし、nープチルリチウム(1.5 9 規定、
3 8.1 ml、 8 0.5 mmol ) を一 7 8 ℃で満加した。
3 0 分間投控した後、3 ーンクロへキシルー2。
2 ージメチルブロビオン酸メチル(5.0 0 g。
2 5.2 mmol ) を適加し、一 7 8 ℃で2 0 分間、

特開昭62-265279 (98)

1.8 0 ( 1 9 H . m ); 3.1 8 ( 2 H , d , J - 2 1.8 2 Hz ); 3.8 0 ( 6 H , d , J - 1 1.0 0

MASS(CI法、m/e):291(M<sup>+</sup>+1) 参考例 63

3 - フエニループロピオン酸メチル(6\_3)

8 3

3-フェニルブロビオン酸(8.0g、0.0 8 8 mol)をエーナル(30 ml) 化静かし、水冷下で 授拌しながら過剰のジアゾメタンエーナル溶液を ゆつくり加えた。エーナルを濃縮後、残盗を減圧 蒸留すると無色透明な油状の3-フェニルーブロビオン酸メナルが得られた(収量 7.2 5 g、0.0 4 4 mol、収率 8 3.1 %、b.p. 1 0 6 ~ 1 0 8 ℃ / 1 0 mm Hg)。この構造は以下のデータ

で確認した。

した。、

IR (被顧法):3030,2945,1740, 1600,1490,1430, 1360,1290,1165, 1075,1020,980, 890,830,750,698

NMR(100MHx.CDC1x.8): 0.63~

室屋で2時間提择した。反応混合物に飲和塩化了

ンモニウム水部液を加え、酢酸エチル(50af×

および的和食塩水(50m3)で洗い、無水碗酸ナ トリウムで乾燥後、機能した。カラムクロマトグ

ラフィー(シリカゲル:酢酸エチル)により精製

ずると、純粋なリーシクロペキシルー3、3ージ

( 3.9 4 9 1 9 、 1 3.6 mmol ) が 5 4.0 %の収率 で得られた。この構造は以下のデータにより確認

IR (祝颜法):3450,2920,2850.

1700,1639,1447.

1382,1367,1302,

1245,1180,1080.

1028,943,868,

843,806,731cm-1

メチルー2-オキソプチルホスホン酸ジメチル

4)で抽出し、ついで酢酸エチル層を水(50%)

NMR(90MHz, CDC13, 0): 2.5~3.2 (4H, m): 3.66(3H, a): 7.0~7.5(5H, m)

MASS(EI法、m/e):164(M+)

参考例 5 4

<sup>2</sup>ーオやソー 4 ーフエニループテルホスホン酸 ジメテル(b 4)

アルゴン気能下で、メチルホスホン酸ジメテル (8.859、0.0 Fimol) **V無水THF**(150 料)に群かし、-18℃で提拌している中へュー プテルリチウムへキサン番根( 1.6 7規足、 4 3.1 ms、0.072 mol)を満下し、そのませる0分間接 **控した。この反応器被に無水でHF(1 0 m/) に、** 靜かした 8 - フェニループロピオン酸メチル (5.0g、0.030 mol) を加え、30分随機絆後 0℃にもどし、酢酸(5.5 11)と水(1011)を 加えた。微粒後、微粒残液に水(30g)を加え、 酢酸エチル(100m/×2)で抽出した。有機層 をあわせて水(2014)、飽和食塩水(2014) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、微縮した。 濃越幾度を放圧蒸留すると無色透明な柚状物の 2 ーオキソー ( - フェニループチルホスホン酸 ジメ ナルが得られた( 7.3 9 8 、 0.0 2 9 mol 、収率 9 5 %, b.p. 1 0 4 ~ 1 0 5 C / 0.2 3 mm Hg). IR(被凝法):3050,3020,2940.

# 特開昭62-265279 (99)

アルゴン方田気下で、メチルホスホン殴ジメチル(10.3 g、83 mmol)を、無水下HF
 (100 ml) 化部かし、-78 でで投搾しながら、ロープチルリチウム(1.58 N、52.5 ml、83 mmol)を満下し、30分後、さらに無水THF
 (10 ml) に溶かしたローメチル安息香酸メチル(10 ml) に溶かしたローメチル安息香酸メチル(5.0 g、33 mmol)を筒下し、30分間提拌した。この反応溶液を0でにもどし、酢酸(5 ml)と水(10 ml)を加え、濃麺後、水(20 ml)を加え、酢酸エナル(50 ml×2回)で抽出し、酢酸エナル(50 ml×2回)及び飽和食塩水(20 ml×1回)及び飽和食塩水(20 ml×1回)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥板、繊維した。濃糖機管を減圧蒸留すると、油状の2-ローメチルフエニル-2-オキソーエチルホスホン酸ジメチルが得られた(収量68 g、

2 8.1 mmol. 収率 8 5.1 %、b.p. 1 3 4 ~ 1 3 6 ℃ / 0.2 1 mm Hg )。この構造は以下のデ

ータにより確認した。

アルゴン雰囲気下で、メナルホスホン殴ジメナル(10.23 g、82.6 mmol) を無水下HF
(100 ml) 化容かし、-18 でで後津しながら、
n-ブナルリナウムへキサン溶核(1.58 N、
52 ml、82.5 mmol) を満下し、そのまま30
分間後拌した。ついで無水下HF(10 ml) に溶かした p-メナルフエニルカルポン酸メナル
(5.0 g、33 mmol、市版品)を調下し、30
分間後拌した。この反応溶液を0でにもどし、砂酸(5 ml)と水(10 ml)を加え、濃縮後、濃縮残に水(30 ml)を加え、酢酸エナル(50 ml)を加入で糖炒、濃縮した。 品給残液を設圧蒸留すると、無色透明な油状の2-p-メナルフェニル

2840,1705,1595,
1485,1445,1395,
1360,1250,1170,
1025,885,840,
810,740.690cm<sup>-1</sup>

NMR(90MHz, CDC1<sub>3</sub>, 8): 2.93 (4H, the constant of the constant

d . J = 2 2.9 Hz ) : 3.7 4

( 5 H , J = 1 1.2 Hz ); 7.0 ~ 7.4 ( 5 H , m )

MASS(EI法、m/e):288(M+)

# 台灣例 6 5

2 - o - メチルフエニル- 2 - オキソーエチル ホスホン酸ジメチル(6.5)

5 5

IR(核概法):3450,2940.2840.

1675,1595,1560.

1450,1390.1370.

1250,1180,1110.

1050,1020,990.

NMR(90MHz.CDC1<sub>3</sub>, 8): 2.5 2 (3 H.

a): 3.6 0 (2 H. d.

J-22.4 Hz): 3.7 6

(2 H. d. J-11.2 Hz);

7.1 5~7.5 5 (3 H. m);

775.740.00

7.65~7.85(1H,m)

MASS(EI法、m/s);242(M<sup>+</sup>)

#### 23考例 6 6

2-p-メナルフエニル-2-オキソーエチル ホスホン烈ジメチル(6 g)

特開昭62-265279 (100)

- 2 - オキソーエチルホスホン酸 ジメチルが得られた(収集 7.2 g、 2 9.8 mmol、収率 9 0.2 %、b.p. 1 5 0 ~ 1 5 3 ℃ / 0.2 7 an Hg)。この構造は以下のデータにより確認した。

IR(預額法):3460,2940,2850,
1670,1600,1565,
1450,1405,1250,
1175,1130,1110,
1050,1020,995,
875,820,760,710,

NMR(90MHs.CDCl<sub>3</sub>.8): 2.4 1 (3 H. a): 3.61(2 H.d.J-2 2.6 Hs): 3.7 7 (6 H. d.J-11.2 Hs): 7.2 7 (2 H.d.J-8.0 Hz): 7.90(2 H.d.J-8.0 Hz):

> 1085,1070,970, 915.840.815.770, 750,690.660cm<sup>-1</sup>

MASS(EI法、m/e):154(M<sup>+</sup>)

#### か考例 5 8

2-m-ブルオロフエニルー2-オキソーエチ ルホスホン酸ジメチル(6\_8)

アルゴン労団気下で、メチルホスホン酸 ジメチル (10.18、81.2 mmol) を無水でHF (100 ml) に溶かし、- 18 でで撹拌しながら、ローブチルリナウム (1.58 N、51.4 ml。
81.2 mmol) を満下し、30分後、26にm-

MASS(EI法、m/e):242(M+)

#### 益考例 6 7

mーフルオロ安息警報メチル(6\_?)

£.Z

m-フルオロ安息音配(8.0 g、5 7 mmol)をエーテル(5 0 ml)に溶かし、氷冷下で撹拌しながら過期のジアゾメタンエーテル溶液を加え、 機雄後、残値を減圧蒸留すると無色透明な油状のm-フルオロ安息香酸メチルが得られた(収量7.4 g、4 8.1 mmol、収率8 4.4 %、bp.8 0~8 2 ℃ / 1 6 mm Hg)。この構造は以下のデータにより確認した。

IR(被膜法):2990,2980,2840, 1725,1610,1890, 1425,1330,1295, 1260,1165,1130,

フルオロ安息者取メチル(5.0 g、32 mmol) を清下し、30分間提拌した。反応薔薇を0℃にもとし、酢酸(4.9 ml)と水(10 ml)を加え、緑緑後、残渣に水(30 ml)を加え、酢酸エチル(50 ml×1回)で抽出し、酢酸エチル層を水(20 ml×1回)及び飽和食塩水(20 ml×1回)で洗い、無水碗酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。濃縮残渣を減圧蒸留すると、油状の2-ローフルオロフエニルー2-オ中ソーエチルホスホン酸ジメテルが得られた(収量 4.6 g、26.8 mmol、収率 83.8%、bp.132~134℃/0.17 mm Hg)。この構造は以下のデータにより確認し

IR(被膜法): 8450,3060,2940, 2840,1680,1580. 1475,1430,1400. 1290,1260,1190.

特開昭62-265279 (101)

8 7 0 . 8 2 5 . 7 9 0 . 7 6 0 . 7 1 0 . 5 6 5 cm<sup>-1</sup>

NMR(90MHz . CDC13 . 8): 3.82(2H.

d . J = 2 2.6 Hz ) : 3.7 9

( B H , d , J = 1 1.4 Hz );

7.1 5 ~ 7.9 (4 H . m)

MASS(CI法、m/e):247(M++1)

## 参灣例 6 9

mートリフルオロメチル安息者散メチル(5.9)

يو

mートリフルオロメナル安息看限(8.0 g、42.1 mmol) シェーテル(80 ml) 化塔かし、 水冷下で撹拌しながら過剰のジアゾメタンエーテ ル溶液を加え、酸縮後、残産を減圧蒸留すると、 無色透明な油状のmートリフルオロメテル安息香

7.0

アルゴン雰囲気下で、メチルホスホン酸ジメチル(7.68、61.3 mmol)を無水THF(100 ml)に移かし、~78℃で操拌しながら、ローブサルリチウムへキサン溶液(1.58N、38.8 ml、81.3 mmol)を満下し、30分後、さらにmートリフルオロメチル安息香酸メチル(5.08、24.5 mmol)を満下し、30分間撹拌した。反応溶液を0℃にもどし、貯酸(3.7 ml)と水(10 ml)を加え、滞縮後、残渣に水(30 ml)を加え、酢酸エチル(50 ml×2回)で抽出し、酢酸エチルのを水(20 ml×1回)及び飽和食塩水(20 ml×1回)及び飽和食塩水(20 ml×1回)で洗い、無水碗酸ナトリウムで乾燥後、の縮した。減熱残渣を減圧蒸留すると、油状の2ーmートリフルオロメチルフエニルー2~オキソ

酸メチルが得られた(収量 8.4 g 、 4 1.2 mmol 、収率 9 7.8 %、b.p. 7 6 ~ 7 8  $\mathbb{C}$   $\neq$  1 2  $\mathbb{E}$   $\mathbb{H} g$  )。 この構造は以下のデータにより確認した。

IR(液腐法):2990,2950,2840,

1725(1610,1590.

1430,1330,1300,

1260,1165,1130,

1085.1070.970.

915,840,810,770,

750, 890, 860 cm<sup>-1</sup>

NMR(90MHz.CDC1<sub>3</sub>.8): 3.98(3H, 8); 7.46~7.9(2H,

m); 8.15~8.4(2H,

m )

MASS(EI法、m/e):204(M<sup>+</sup>)

#### 参考例 7 0

8 - m - トリフルオロメチルフェニルー 2 - オ キソーエチルホスホン酸 ジメチル(7\_9)

- エチルホスホン取ジメテルが得られた(収量 4.7 2 8、 1 5.9 mmol、収率 6 5 %、b.p. 1 9 8 ~ 2 0 2 ℃ / 0.0 6 mt Hg)。この構造は 以下のデータにより確認した。

IR(液膜法):3450,3070.2860.

1880.1610.1590.

1440.1405.1330.

1305,1250.1165.

1120,1090,1065.

1030,920.875,

8 4 0 . 8 2 3 , 8 0 0 , 7 5 5 ,

730,690.650 cm<sup>-1</sup>

NMR ( 9 0 MHz . CDC1 , 8 ) : 3.6 5

(2H.d.J-22.9Hz);

3.7 8 ( 2 H , d , J + 1 1 2

H2): 7.5~ 7.9 (2H,

m); 8,1~8,35(2H.

m

# 特開昭62-265279 (102)

MASS(CI法、m/e):297(M<sup>+</sup>+1)

#### お考例 7 1

0-クロロ安康香融メテル(7.1)

11

oークロロ安息香酸(7.8分、48.6 mmol) をエーテル(50 ml)に溶かし、氷冷下で操件し ながら、過剰のジアゾメタンエーテル溶液を加え、 濃粒後、残液を減圧延留すると無色透明な抽状の oークロロ安息香酸メテルが得られた(収量 6.0 分、35.2 mmol、収率 72.4%、b.p.92~ 93℃/7mm Hg)。この構造は、以下のデータ により確認した。

IR ( 核膜法 ): 3070,2980,2940. 2830,1730,1885. 1500,1465,1430.

W)に部かし、-78℃で撹拌しながらョープチ ルリテクムへキサン溶放( 1.5 8 N 、 5 5.6 M。 8 8 mmol)を摘下した。 3 0 分後、さらに、無 水THF(10g)に耐かしたロークロロ安息番 酸メチル( 6.0 g 、 1 5.2 mmol )を簡下し、 30分間撹拌した。反応裕額を0℃までもとし、 即微(5.3 元)と水(10元)を加え、濃縮後、 通解鉄紙に水(30%)を加え、配置エチル( 5 0 mi×2 回 )で抽出し、酢酸エテル層を水( 2 0 m6×1回)及び飽和食塩水(20m6×1回) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥砂、腸縮した。 般難幾夜を旋圧蒸留すると無色遺明な油状の2~ ロークロロフエニルー2ーオキソーエチルホスホ ン関ジメチルが得られた(収益 8.2 8 、 3 1.2 mmol、収率88.7%、b.p.142~145℃/ 0.0 9 mt H9 )。この旅造は以下のデータで確認 1.50

IR(叛族法):3420,3100,3080,

1 1 5 5 , 1 1 1 0 , 1 0 5 0 , 1 0 3 0 , 9 5 0 , 8 2 0 , 7 8 0 . 7 4 0 , 7 1 5 , 5 9 0 , 6 7 0

NMR (90MHz, CDC1<sub>3</sub>.8): 3.93 (3H.

s); 7.18~7.58 (3H.

m); 7.70~7.90 (1H.

MASS(EI法、m/。);170(M<sup>+</sup>)

## 参考例 7 2

<sup>2</sup>~ 0 ~ クロロフエユルー 2 - オキソーエテル ホスホン酸 ジメテル(7\_2)

7.2

アルゴン芬田気下で、メナルホスホン酸ジメチル(10.8 g、8 8 mmol)を無水THF(10.0

NMR(90MHz.CDC1<sub>3</sub>.8): 3.72(2H.d.J-22.0Hz); 3.76 (6H.d.J-11.4Hz): 7.25~7.65(4H.m) MASS(EI法, m/e): 262(M<sup>+</sup>)

## **给考例 7 3**

m-クロロ安息香酸メナル(7\_3)

# 特開昭62-265279 (103)

C) COOM

7.3
mークロロ安息香酸(8.26g、52.8 mmol)
をエーテル(50 sl) に終かし、氷冷下で撹拌し
ながら、消剰のジアゾメタンエーテル密複を加え、
添超し、減圧蒸留すると、無色透明な油mークロロ安息香酸メナルが得られた(収量6.1g、35.8
mmol、収率67.8%、b.p. 116~121℃/
21 mHg)、この構造は以下のデータにより確
認した。

IR(被政法):3080.3000.2960.

2880.1730.1595.

1570.1470.1430.

1420.1290.1270.

1255.1190.1180.

745.675 cm - 1

NMR ( 9 0 MHz . CDC 1 3 . 8 ) : 3.9 2 ( 3 H .

B); 7.25-7.6(2H.

m): 7.85~8.1(2H.m)

MASS(EI法、m/e):170(M<sup>+</sup>) (以下余白)

#### 参考例 74

2-m-クロロフエニル-2-オキソ-エテルホ スホン酸ジメチル (74)

74

アルゴン芽囲気下で、メナルホスホン酸ジメナル (9.1 g. 73.3 mmol)を無水THF (100 ml)に 溶かし、-78 Cで提拌しながら、n-ブナルリナウムへキサン溶液 (1.63 N. 45 ml. 73.3 mmol)を満下し、30分間提拌後、さらに無水THF (10 ml)に溶かしたm-クロロ安息番酸メナル (5.0 g. 29.3 mmol)を満下し、そのまま30分間提拌した。この反応溶液を0 Cにもどし、酢酸 (4.4 ml)と水 (10 ml)を加え、濃縮後、濃縮残造に水 (30 ml)を加え、酢酸エナル (50 ml×2回)で抽出し、酢酸エナル潜を水 (30 ml×1回)及び飲和食塩水

(30 m/×1回)で洗い、無水碗酸ナトリウム乾燥後、機箱した。機箱強盗を減圧蒸留すると、無色透明な油状の2-m-クロロフェユル-2-オキソ-エナルホスホン酸ジメナルが得られた(収量6.5%、24.8 mmol、収率84%、bp.144~146℃/0.06 mHg)。との構造は以下のデータで確認した。

IR(液膜法): 3070,2960,2850,1680,1590. 1570,1460,1470,1375,1250. 1195,1180,1135,1040,870. 840,810,750,700,680,670

NMR(90 MHz. CDCs, 8): 3.62 (2H, d, J = 22.6 Hz); 3.79 (4H, d, J = 11.2 Hz); 7.25~7.65 (2H, m); 7.80 ~8.05 (2H, m)

MASS(EI法. m/e): 262 (M+)

# 参考例 75

P-クロロ安息香酸メチル (75)

C4-O-COOM.

75

p - クロロ安息登蔵(6.2 g, 39.6 mmol)をエーテル(50 ml)に善かし、氷冷下で携押しながら 過剰のジアプメタンエーテル溶液をゆつくり加え、 透縮した。機縮残液をMeOH(5 ml)で再結晶する と、白色結晶の p - クロロ安息香酸メチルが得られ た(収量 4.8 g, 28.2 mmol, 収率 7 1 g)。

m. p. 42.0~43.0 ℃ ( 再結晶溶線:メタノール )

IR(KBr法): 3030.3010.2960.2850.1730. 1520.1600.1570.1485.1430. 1400.1375.1350.1280.1190. 1170.1110.1080.1005.960. 850.830.820.760.725.680.

NMR(90 MHz. CDC45 d): 3.91 (3H, s); 7.40 (2H, d, J=8.8Hz); 7.97 (2H, d, J=8.8 Hz)

MASS(El法, m/e): 170(m+)

腰縮残渣を減圧蒸留すると、無色透明な油状の 2 - p - タロロフエニル - 2 - オキソ - エテルホス ホン酸ジメテルが得られた(収量 5.6 g. 21.3 mmol。 収率 76.2 f. bp. 146~149 ℃/0.07 mm Hf)。 この構造は以下のゲータにより確認した。

IR (核膜法): 2960,2860,1680,1590,1570, 1490,1460,1400,1255,1205,1185, 1090,1055,1030,1000,885,820, 785,755,710,670。m<sup>-1</sup>

NMR(90 MHz, CDCs<sub>1</sub>, 3): 3.63(2H, d, J= 12.6Hz); 3.78(6H, d, J=11.2Hz) ; 7.46(2H, d, J=8.7Hz); 7.96(2 H, d, J=8.7Hz)

MASS(EI注: m/e): 262 (M<sup>+</sup>)

## 谷考例 77

2-フエニルプロピオン殴メチル (77)

Ph | CH. - CHCOOMe 参考例 76

2 - p - クロロフエニル - 2 - オキソ - エチル ホスホン酸ジメチル(<u>78</u>)

アルゴン芽因気下で、メチルホスホン酸ジメチル(8.68 g, 70 mmol)を無水THF(100 ml)
に溶かし、-78 じで攪拌しながら、n-プチルリテウムヘキサン溶液(1.63 N。43 ml, 70 mmol)
を滴下し、3 0 分間攪拌後、さらに無水THF(10 ml)に溶かしたp-クロロ安息香酸メチル(4.8 g, 2 8 mmol)を摘下し、そのまま3 0 分間攪拌した。
この反応溶液を0 じにもどし、酢酸(4.2 ml)と水(10 ml)を加え、煙縮後、興糖残渣を酢酸エチル(50 ml×2 回)で抽出し、酢酸エチル層を水(20 ml×1 回)及び飽和食塩水(20 ml×1 回)で洗い、無水硫酸ナトリウメで乾燥後、濃縮した。

ジイソプロピルアミン (11.3 f. 112 mmol)を 無水THF(200≥) 潜かし、アルゴン雰囲気下 で-20℃に冷却し、との存款にα-プナルリナウ ムのヘキサン潜波(1.44 規定。75 ×, 108 mmol) を加え30分間投撑した。反応溶液を-78℃に 冷却し、との存款にフェニル酢酸メナル(12.0%。 80.0 mmol)を15 # の無水THFに溶かした溶 液とHMPA(20.6 f. 115 mmol)を加え、-78 むで1時間、-30℃で30分間提拌した。得ら れた反応格核に、-78℃でヨウ化メナル(17.0%。 120 mmol)を無水THF(30 xx)に密かした 溶液を加え、-78℃で1.5時間攪拌した。反応答 液を重導にもどし、この溶液に飽和塩化アンモニ ウム水溶液(300㎡)、水(150㎡)を加えてエ ーテル (400 al)で抽出した。水層をエーテル (200m/×2)で再抽出し、有機層を合わせて水 (200 ml)、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネ シウムで乾燥し、濃縮した。得られた残分を蒸留

特開昭62-265279 (105)

すると(b. p. 92-93で/10 mmHg)、油状の 2-フェニルプロピオン酸メチル(11.39、68.9 mmol) が86.1 がの収率で得られた。 との構造は 以下のデータにより確認した。

IR(液球法): 3080.3040.2990.2960.1730.
1600.1490.1450.1430.1370.
1330.1250.1210.1160.1100.
1070.1030.1010.970.910.
860.810.770.730.700.cm<sup>-1</sup>

NMR (90MHz, CDC $x_0$ ,  $\delta$ ): 1.50(3H, d, J = 7.3 Hz); 3.65(3H,  $\delta$ ); 3.72(1H, q, J = 7.3Hz); 7.1 - 7.4(5H, m)

MASS(EI法.m/e):164(M+)

#### 参考例 78

2-メテル-2-フエニルプロピオン酸メテル(78)

78

100 ℃ / 6 mHf)、油状の2-メチル-2-フェニル-プロピオン酸メチル(7.63 f. 42.9 mmol)が67.0 fの収率で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

IR(被政法): 2970.1730.1600.1500.1450. 1390.1370.1250.1190.1150. 1100.1080.1030.1020.990. 850.770.740.700cm<sup>-1</sup>

NMR(90 MHz. CDC41.8): 1.58(6H. s); 3.64 (3H. s); 7.1 - 7.4(5H. m)

MASS(EI法,m/e):178 (M<sup>+</sup>)

#### 参考例 79

3-メチル-2-オキソ-3-フエニルプチルホス ホン銀ジメチル(79)

79

ジイソプロピルアミン (9.011, 89.6 mmol) を無水THF(200ml)に溶かし、アルゴン雰囲 気下で-30℃に冷却し、との落液にn-プチル リナウムのヘキサン溶液(1.44規定, 60.0 ml. 86.4 mmol)を加え、20分間投拝した。との反 応格波に2-フェニルプロピオン酸メチル(10.5 9. 64.0 mmol )を10 mの無水THFに溶かした 潜液とHMPA(16.5 g。 92.0 mmol)を加え、 -30℃で10分間、0℃で45分間提拌した。得 られた反応榕紋に、-30 ℃でロウ化メナル (13.6 9.96.0 mmol)を無水でHF(30 ml)に密かし た溶液を加え、-30℃で1時間後撑した。との 反応啓液を、粒和塩化アンモニウム水溶液(400 ㎡)に加え、この混合液に水(50㎡)を加えて エーテル(400㎡)で抽出した。水層を酢酸エテ ルで再抽出し、有機層を合わせて、水(300㎡)。 飽和食塩水で洗い、無水碗酸マグネシウムで乾燥 し、微縮した。残分を流電すると(b.p. 99-

メナルホスホン酸ジメナル(8.741, 70.0 mmol) を無水THF(130 ml)に溶かし、アルゴン雰囲 気下でとの潜放を-78℃に冷却し、n-プチル リテウムのヘキサン格波(1.59 規定。44.0 紅。 70.0 mmol)を加え、30分間提择した。この反 **応液に、2~メチル-2-フエニルプロピオン酸** メチル ( 5.00 F, 28.0 mmol )を無水THF (15 ≠)に静かした静液を-78℃で加え。2時間提 拌し、電風にもどし、酢酸で反応溶液を中和した。 得られた反応混合物に水(10g)を加え、設縮 後、残渣に酢酸エナル(100㎡)と水(30㎡) を加えた。有機層を分離し、有機層を水(30元)。 趙和食塩水で洗い、無水碗酸マグネシウムで乾燥 後濃縮した。残渣を蒸留すると(b.p. 135 -141 0/0.05 転出り)、油状の3-メチル-2-オキソー3~フエニルプチルホスホン酸ジメチル (5.73 f. 21.2 mmol) が75.7 多の収率で得ら れた。との構造は、以下のデータにより確認した。

特別昭62-265279 (106)

IR(液原法): 3450.2870.1710.1600.1580. 1490.1460.1440.1390.1360. 1250.1190.1030.1000.910.

870 . 800 . 770 . 700 cm<sup>-1</sup>

NMR (90 MHz, CDC $_{2s}$ ,  $\delta$ ): 1.44 (6H, s); 2.80 (2H, d, J = 20.1Hz); 3.65 (6 H. d, J = 11.2Hz); 7.0 = 7.5 (5 H. m)

MASS(EI法, m/e): 270 (M+)

## 参考例 80

2-メテル-3-フエニルプロピオン酸メテル(80)

PhCH<sub>3</sub> CHCO<sub>3</sub>Me I CH<sub>4</sub>

80

アルゴン気流下、ジイソプロピルアミン(10.3 ml, 73.3 mmol)を無水THF(100 ml)に溶かし、nープテルリテウム(1.49 規定、49.2 ml, 73.3 mmol)を0 でで度加した。0 じで2 0 分間提择した後、

1435 . 1375 . 1360 . 1283 . 1255. 1215 . 1193 . 1165 . 1119 . 1090.

1080 . 1063 . 1042 . 985 . 905 .

877 . 835 . 807 . 745 . 702 cm<sup>-1</sup>

NMR(100 MHz. CDC2<sub>3</sub>,3): 1.15(3H, d. J =
6.37Hz); 2.48~3.22(3H, m);
3.62(3H, \*); 6.98~7.40(5H, m)

MASS(EI法.m/e): 178 (M+)

#### 参考例 81

2.2-ジメチル-S-フエユルプロピオン俊メ ナル (81)

> > 81

アルゴン気流下。ジイソプロピルアミン ( 5.9 st, 42.2 mmol )を無水THF ( 5.9 st)に密かし、

3 - フェニルプロピオン酸(5.00 f. 33,3 mmol) を満加した。0℃で10分間投撑した後HMPA (12.7 ml, 73.3 mmol)を廣加し、20分間提拌 した。ヨウ化メテル(4.4 ml。 69.9 mmol )を0で で病加し、室風で3時間提拌した。反応混合物に **飽和塩化アンモニウム水溶放を加え、黄塩酸によ** り pH 2 にした後、とれを酢酸エテル (50 m× 4) で抽出し、ついで酢酸エナル層を水(50㎡)か よび怠和食塩水(150㎡)で洗い、無水硫酸ナト リウムで乾燥後、糞糖した。とれをエーテル(100 〓 ) に潜がし、0 ひでジアゾメタンエーテル辞波 (50 14)を清加した。濃縮した後、蒸留すると 無色液状の2ーメナル-3-フエニルプロピオン **酸メナルが得られた(収量 5.6383 g . 収率 g 5.0** ラ, 游点 1225~1245 U/18 mHf)。この構造 は以下のゲータにより確認した。

IR(被膜法): 3070,3030,2975,2950,2880, 1735,1605,1585,1495,1455,

ロープテルリテウム(1.49 規定。28.3 ml。42.2 manol)を-78 Cで渡加した。-78 Cで20分 間投拝した後、2-メテル-3-フェニルプロピ オン酸メチル(5.00g, 28.1 mmol)を演出した。 - 78 2で3 0 分間提择した後、ヨウ化メナル ( 2.6 ml, 42.2 mmol ) & HMPA ( 1.5 ml, 8.43 mmol)に溶かして資加した。 - 78 じで 2 時間 投拝した後、反応混合物に釣和塩化アンモニウム 水溶液(10ml)を加えた。これをエーテル(50 ■×4)で抽出し、ついでエーテル層を水(50 ■ ) >よび飽和食塩水(50 ≤)で洗い、無水硫酸 ナトリウムで乾燥後、微値した。とれを蒸留する と無色油状の 2. 2 - ジメナル - 3 - フェュルプロ ピオン酸メテルが得られた(収量 1.8909g。収 第51.7 章, 游点 127.5~131 ℃/18 mHP)。 との構造は以下のデータにより確認した。

IR(複製法): 3025,2960,1725,1488,1445. 1429,1380,1360,1318,1278.

特開昭62-265279 (107)

1243 . 1188 . 1118 . 1068 . 1015. 983 . 893 . 853 . 798 . 761 . 733. 693 cm<sup>-1</sup>

NMR(100 MHz. CDC2, 3): 1.18(6H. 5); 2.85(2H. 5); 3.64(3H. 5); 6.95~7.38(5H. m)

MASS(EI法.m/s): 192(M+)

# 参考例 82

3.3-ジメチル-2-オキソ-4-フエニル プチルホスホン酸ジメチル(82)

82

アルゴン気流下、メチルホスホン酸ジメチル ( 2.4 ml. 21.8 mmol )を無水THF ( 100 ml ) に移かし、n - プチルリチウム ( 1.49 規定。

1468 . 1418 . 1393 . 1375 . 1335 . 1283 . 1263 . 1243 . 1208 . 1183 . 1158 . 1128 . 1038 . 969 . 919 . 889 . 849 . 812 . 797 . 759 . 729 . 706 . 664 . 614 cm<sup>-1</sup>

NMR (100 MHz, CDCs, 6); 1.16 (6H, s); 2.81 (2H, s); 3.11 (2H, d, J= 21.55 Hz); 3.78 (6H, d, J= 11.21 Hz); 6.95~7,40 (5H, m)

MASS(EI法.m/e): 284(M+)

(以下余白)

14.7 ml, 21.8 mmol)を-78℃で腐加した。
30分間提拌した後、2,2-ジメナル-3-フェニルプロピオン段メナル(1.75 p, 10.0 mmol)を滴加し、-78℃で20分間、室區で1晩提拌した。反応混合物に塩和塩化アンモニウム水溶液を加え、これを酢酸エナル(50 ml×4)で抽出し、ついで酢酸エナル層を水(50 ml×4)で抽出し、ついで酢酸エナル層を水(50 ml)かよび飽和食塩水(50 ml)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、強縮した。カラムタロマトグラフィー(シリカゲル;酢酸エナル)により精製すると、純粋な3,3-ジメナル-2-オキソ-4-フェニルプナルホスホン酸ジメナル(2.3144 p,8.14 mmol)が89.5 がの収率で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

m.p.39~46℃(無色針状始晶)

IR(KBr法):3370.3055,3025.2970.2900. 2855.2820.1698.1603.1495.

#### **均特例** 83

2,2-ジメチル-4-オキサペンタン酸メチル(83)

ジイソプロピルアミン (8.719,86.1 mmoi)
を無水THF (130 ml) に着かし、アルゴン芽
囲気下でー20℃に冷却し、この潜液に n -プナ
ルリナウムのヘキサン溶散 (1.62 規定・53.1 ml,86.1 mmoi) を加え、 30分間投粋した。
反応密液を一78℃に冷却し、この溶液にイン路
酸メナル (8.00 f,78.3 mmoi)を 15 mlの
無水THFに溶かした溶液と HMPA (14.0 f)。
78.3 mmoi) を加え、一78℃で1時間焼粋した。
得られた反応混合液に、クロロメナルメナルエーナル (7.57 f,94.0 mmoi)を 15 mlの 無水

特開昭62-265279 (108)

MASS(CI法,m/e):147(M++1)

参考例 84

3,3-ジメテル-2-オキソ-5-オキサヘ キシルホスホン酸ジメチル (84)

メナルホスホン酸ジメナル(9.62ま , 7 7.0 mmol)を無水THF(130㎡)に溶かし、アル ゴン雰囲気下で、との潜液を一78℃に冷却し、 n - プテルリテウムのヘキサン溶液( 1.6 2規定 , 47.5 ml, 77.0 mmol) を加え、30分間提押した。 との反応液に2,2‐ジメテル‐4‐オキサペン タン歳メテル ( 4.5 0 f . 3 0.8 mmol)を無水 THF (15㎡) に潜かした潜放を一78℃で加え、30

THF に溶かした溶液を加え、一78℃で2時間 投押 した。次にとの潜液を飽和塩化アンモニウム 水路被(300m)に加え、さらにこの混合液に 水(100㎡)を加え、エーテル(400㎡)で 抽出した。水層をエーテル(200㎡×2)で再 抽出し、有機層を合わせて水(300g)、飽和 食塩水で洗つた。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、 エーテルを常圧で質去し、残分を蒸留すると(b.p. 98-99℃/107mmHg)、油状の2,2-ジメ ナル・4 -オキサペンタン設メナル(8.3 8 f 。 57.4 mmol)が73.3 #の収率で得られた。この 構造は以下のデータにより確認した。

IR(被艇法): 2970.2880.1730.1470.1450. 1430,1390,1360,1310,1260,1230, 1200.1150.1110.1030.1010.980.960. 930.880,810,770 at -1

NMR(90 MHz, CDCL, , 8): 1.19(6H, z); 3.33 (3H.s); 3.38(2H.s); 3.68(3H.s)

分間投拝し、宣進にもどしてから30分間投拝し た。反応潜放に酢酸を加えて中和し、水(20㎡) を加えた侵機権した。残渣に酢酸エチル(120㎡) と水(20㎡)を加え、有機層を分離し、有機層 を水(50m)、飽和食塩水(50m)で洗い、 無水硫酸マグネシウムで乾燥後、後縮した。残渣 を蒸賀すると (b.p. 104-107℃/0.4 mHg) 前状の3,3-ジメチル-2-オキソー5-オキ サヘキシルホスホン酸ジメナル(5.98g,25.0 mmol)が81.2分の収率で得られた。この構造は 以下のデータにより確認した。

IR(液膜法): 3470.2960,1710,1460,1400,

1370.1310.1260.1110.1040.960.930.

870,810,730 cm -1

NMR (90 MHz, CDCL, , &): 1.17 (6H, s); 3.23

(2H.d.J=21.3Hz); 3.32(3H.s);

3.36(2H.s); 3.79(6H.d.J=11.2Hs)

MASS(EI 法、m/e): 238(M+)

ル (85)

ジイソプロピルアミン ( 4.3 6 f , 4 3.1 mmol) を無水THF(100g) に潜かし、アルゴン祭 **慰気下で-20でに冷却し、との潜液にα-プテ** ルリナウムのヘキサン溶放( 1.6 1 規定 . 2 6.8 ■,43.1 mmol)を加え1時間挽拌した。反応 港版を一78℃に冷却し、この溶液にイソ路酸エ テル(5.001,43.1 mmol)を15㎡の無水 THFに溶かした溶液とHMPA(7.73g.43.1 「 mmol)を加え、- 78 ℃で 1.5 時間投丼した。将 られた反応都被にクロロメテルエチルエーテル

特開昭 62-265279 (109)

(4.899,51.7 mmol)を20 Mの無水THFに溶かした溶液を加え、一78でで2時間、さらに室風で2時間提择した。次にとの反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液(150 M)、水(50 M)を加え、エーテル(400 M)で抽出した。有機層を水(150 M)、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、エーデルを常圧で留去した。得られた残分を蒸留すると(b.p.80-84で/30 mHg)、油状の2,2-ジメテル-4-オキサへキサン限エテル(4.239,24.3 mmol)が58.4 がの収率で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

1390,1370,1310,1270,1230,1150,
1120,1040,940,870,770 cm -1

NMR(90 MHz, CDCLs, 8): 1.0-1.4(6H,m);
1.18(6H,s); 3.41(2H,s); 3.47(2H,

q , J = 7.0 Hz); 4.14 (2H, q, J = 7.1 Hz)

IR(液膜法): 2990.2950,2890.1730,1480.

た、30分間授料し、塩塩に戻してから1時間授料した。反応磨液に酢酸を加えて中和し、水(20 wl)を加えた後濃縮した。残渣に酢酸エテル(120 wl)と水(30 wl)を加え、有根層を分離し、有機層を水(50 wl)、飽和食塩水で洗い、無水健散マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣を蒸留すると(b.p. 106-110℃/0.4 mHg)、油状の3,3-ジメテル-2-オキソ-5-オキサヘプテルホスホン酸ジメテル(4.199,16.6 mmol)が72.25の収率で待られた。この構造は以下のデータにより確認した。

IR(核膜法): 3480,2980,2880,1710,1470,
1390,1370,1320,1260,1190,1120,
1040,870,810,730 = -1

NMR(90 MHz, CDCL<sub>2</sub>, 8): 1.15(3H, t, J=
7.0 Hz); 1.17(6H, s); 3.1-3.6(6H,
m); 3.79(6H, d, J=11.0 Hz)

MASS(CI 法, m/e): 253(M+1)

MASS(CI法.m/e):175(M++1)

#### 参考例 88

3 , 3 - ジメナル - 2 - オキソ - 5 - オキサヘ プナルホスホン酸ジメナル (86)

メチルホスホン酸ジメナル(7.18 f , 5 7.5 mmol)を無水THF(100㎡)に溶かし、アルゴン雰囲気下で、この溶液を一78でに冷却し、ロープテルリナウムのヘキサン溶液(1.6 1 規定 , 3 5.7㎡, 5 7.5 mmol)を加え、30分間投拝した。この反応液に2 , 2 - ジメチル・4 - オキサヘキサン酸エチル(4.00 f , 2 3.0 mmol)を無水THF(15㎡)に溶かした溶液を一78でで加

#### 参考例 87

クロロメチル・プロピルエーテル(87)

C2-CH2-O-CH2CH2CH3

87

n-プロパノール(30.09,0.5 mol)にトリオキサン(15.09,0.167 mol)を溶かし、 氷冷下撹拌しながら、無水塩化水素を 4 時間吹き 込んだ。上層を塩化カルシウムで乾燥後蒸留する と、無色透明な油状のクロロメチル-プロピルエ ーテルが得られた(収量 29.89,0.275 mol, 収率 55 カ, b.p. 105~1100)。この構造 は以下のデータにより確認した。

IR (夜鎮法):2950,2870,1450,1380,1310, 1280,1240,1110,1050,995,940,920, 890,860 cm <sup>-1</sup>

NMR(90 MHz. CDC2, ,  $\delta$ ): 0.95(3H, t, J=7.3 Hz); 1.61(2H,m); 3.65(2H,

# 特開昭62-265279 (110)

t. J=6.5 Hz); 5.51(2H,s)

MASS(EI法, m/e): 79(M+-C<sub>2</sub>H<sub>8</sub>)

· (CI法,m/e): 73(M+1 -HC4)

#### 参考例 88

2,2-ジメナル・4-オキサ - ヘプテル設メ ナル (88)

アルゴン雰囲気下で、無水ジイソプロピルアミン(11.9 f. 0.118 mol)を無水 THF(100 m) に存かし、一78 でで独特しながら、n - プナルリテウムのヘキサン溶液(1.59N,74.2 m, 0.118 mol)を演下し、30分間そのまま提择した後、ついで無水 THF(10m) に落かしたイン

J=7.3 Hz); 1.19(6H.s); 1.51(2H.m); 3.37(2H.t., J= 6.5 Hz); 3.40

(2H, s); 3.63(3H, s)

MASS(CI法,m/e): 175(M++1)

#### 43 考例 89

3 , 3 - ジメテル - 2 - オキソ - 5 - オキサ -オクテルホスホン酸ジメテル (89)

アルゴン芬田気下で、メナルホスホン酸ジメナル(12.49,0.1 mol)を無水THF(80 ms) に耐かし、-78℃で技丼している中へn-プチルリナウムのヘキサン辞液(1.59N,63.3 ms,0.1 mol)を消下し、30分間批拌した。ついて 路成メナル(10.0%,0.0% mol)を育下した。30分間接持後、さらにHMPA(7%,0.039 mol)及びクロロメナル・プロピルエーテル(13.8%,0.127 mol)を加えた。30分間接持後宣臨にもどした。次に、氷冷下飽和塩化アンモニウム水溶液(30㎡)を加えた。有機層を水(30㎡×1回)及び飽和食塩水(20㎡×1回)で洗い、無水破限ナトリウムで乾燥後、常圧で溶媒を質去し、さらに残強を減圧蒸留すると無色透明な油状の2、2・ジメナル・4・オキサ・ヘプテル酸メナルが得られた(収量12.6%,0.0724 mol)、収率73.9%,b.p.84~87℃/30 mHg)。この構造は以下のデータにより確認した。

IR(液膜法): 2960,2870,2800,1730,1460,

1430.1380.1360.1340.1300.1220.

1185,1150,1110,1050,1030,1005,

980.950.930.865.810.770 a -1

NMR (90 MHz, CDC2, 8): 0.88 (3H, t,

無水 THP (10 ml) に潜かした 2.2-ジメテル
- 4-オキサーへプテル酸メテル(7.0 f.0.04
mol)を両下し、30分間提拌後0でにもどし、酢
酸(6.2 ml)と水(10 ml)を加え、最離した。
最糖残骸に水(20 ml)を加え、面酸エテル(50
ml×2回)で抽出し、水(20 ml×1回)及び動
和食塩水(20 ml×1回)で洗い、無水硼酸ナト
リウムで乾燥後最難した。最糖残嗇をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル200 f; 酢酸エテル/シクロヘキサン=2/1)で分離精製すると、
無色透明な油状の3,3-ジメテル-2-オキソー5-オキサーオクテルホスホン酸ジメテルが得られた(収量 6.15 f.0.023 mol,収率 5.7.5
f.0. この構造は以下のデータにより確認した。
IR(液膜法): 3450.2960.2860.2800.1705。

1455,1380,1360,1300,1250,1180.

1105.1030.950.930.800.750.720cm<sup>-1</sup>
NMR(90 MHz, CDC2<sub>0</sub>, 4): 0.89(3H, t, J=

特開昭62-265279 (111)

7.2 Hz); 1.17(6H,s); 1.51(2H,m);
3.24(2H,d,J=20.9Hz); 3.35(2H,t,J=6.5 Hz); 3.38(2H,s); 3.79
(6H,d,J=11.0 Hz)

MASS(EI法,m/e): 266(M<sup>+</sup>)

#### 参考例 90

2 - オキソ - 3 - フエノキシ - プロピルホスホン酸リメチル (90)

アルゴン気流下、無水THF(150 ml)にメケルホスホン酸ジメテル(18 ml,0.166 mol)を加えー78 Cに冷却した。20分後1.59規定のn-プテルリテウムへキサン唇液(108.8 ml,0.173 mmol)を加え、30分間提拌したのちフ

800 cm -1

NMR (90 MHz, CDCL, , & ): 3.27 (2H, d.

J = 22.7 Hz); 3.77 (6H, d, J = 11.2 Hz);

4.69(2H,s); 6.84 - 7.38(5H,m)

MASS(EI法.m/e): 258(M<sup>+</sup>)

## 参考例 91

2 - メナル - 2 - フエノキシプロピオン限メナ ル (91)

91

アルゴン気流下、ジイソプロピルアミン (37.00 ■ , 0.2 6 4 mol)を無水THF (200 ml) に溶 かし、α-プテルリナウムのヘキサン溶液 (1.6 2 エノキシ野酸メチル(10ml,0.069 mmol)を10mlの無水 THF に溶かして加えた。反応混合物を-78でで30分間、次に盆温で30分間投件した後、酢酸を加え反応液が弱酸性であるととを確認し、THFを留去した。残渣に水(50ml)を加え、酢酸エチル(150ml×3)で抽出し、有機潤をあわせて水(100ml)、飽和食塩水(100ml)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、酸糖した。得られた油状物を減圧蒸留し、2・オキソ・3・フェノキシ・プロピルホスホン欧ジメナルが得られた(収量14.659,0.057 mmol,収率82.35,b.p.145~147℃/0.1mlg)。構造は以下のデータにより確認した。

IR(夜枝法): 3450.3070.3025.2960.2920. 2860.1740.1605.1595.1495.1460. 1430.1405.1370.1300.1250.1230. 1180.1160.1100.1030.890.830.810.

規定,163 × ,0.264 mol)を0 でで満加した。 0 でで 3 0 分間提拌した後、 2 ~フェノキシプロ ピオン酸 (20.00 f, 0.120 mol) を無水 THF (60 ml) に溶かして腐加した。0 ℃で10分間提許し た後 HMPA (45.9 ml, 0.2 5 4 mol)を腐加し20 分間批拌した。ヨウ化メチル(15.7㎡,0.252 mol) を0℃で資加し、安温で4時間提押した。反応温 合物に塩酸(6規定)を加えて pH 2にした後、 これを酢酸エチル(50m×4)で抽出し、つい で酢酸エチル層を水(50%) および飽和食塩水 (50㎡)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、 後雄した。とれをエーテル(100㎡)に密かし、 0 ででジアゾメタンエーテル溶液(270 ×)を 病加した。後額した後蒸留すると無色油状の2 -メチル・2・フェノキシプロピオン酸メチルが得 られた(収量2280529,収率96.75,消点 84.5~75.3℃/0.22mHg)。以下のデータに より程認した。

IR(液膜法): 3000.2950.2900.2820.1735,

# 特開昭62-265279 (112)

1595.1490.1460.1385.1365.1288, 1233.1193.1175.1140.1066.1023. 983.885.822.750.695cm<sup>-1</sup>

NMR(100 MHz.CDC2<sub>3</sub>.4): 1.59(6H.s); 3.77(3H.s); 6.70-7.40(5H.m)

MASS(EI法,m/e): 194(M<sup>+</sup>)

## 49 列 92

3 - メテル・2 - オキソ・3 - フェノキシプテル ホスホン酸ジメテル (92)

アルゴン気洗下、メテルホスホン酸ジメテル (7.0 ml, 0.0 643 mol)を無水 THF (100 ml)に 南かし、n-プテルリテクム (1.62 規定, 38.1 ml, 0.0 617 mol)を一78 でで適加した。30分間提择した後2-メテル-2-フェノキシデロビ

## 多考例 93

2 - ペンチン - 1 - オール (93) H<sub>3</sub>CCH<sub>2</sub>C 三 CCH<sub>2</sub>OH 93

液体アンセエア(500を) に1片のリテウムと
1片の硝酸第二鉄を提押しながら加え、 言色が消失するのを確認した後、リテウム(89.1.16 mol)をゆつくり加えた。加え終でから1時間後
2-プロピン-1-オール(16.38,0.29 mol)を加え、 さらに30分後臭化エテル(37.6 9.0.35 mol)を加えた。20分後塩化アンモニウムを通別に加え、液体アンモニアを一昼夜かけて蒸発させた。この反応残密に水(100を)を加え、ア沿した後エーテル(150を17)で抽出した。有機層をあわせて飽和食塩水(150を15で)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、エーテルを常圧で留去した。残渣を被圧蒸留すると、2-ペンテン-1-オール(14.18.0.17 mol)が57.9%の収率で得られた(b.p.62~65℃

オン酸メテル (5.00 f, 0.0257 mol)を摘加し、 -78 で で 20 分間、さらに宣通で 30 分間挽拝した。 反応混合物に酢酸 (3.2 m, 0.0559 mol)、水 (10 m) を加え、濃縮した。濃蘊残渣を酢酸エナル (50 m) かよび飲 和食塩水 (50 m) で洗い、無水硫酸ナトリウム で乾 焼後、濃縮した。カラムタロマト ダラフィー (シリカゲル; 酢酸エチル/シタロペキサン= 3/1)により精製すると、 純粋な3 - メテル-2 - オキソ-3 - フェノキシブテルホスホ ン酸 ジメテル (6.5867 f, 0.0257 mol)が 100 がの収率 で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。 IR(複膜法): 3470、3005、2970、1723、1593、 1493、1458、1386、1368、1250、1225

1493,1458,1386,1368,1250,1225, 1160,1030,957,883,840,805,760,

NMR(100 MHz, CDC4, .8): 1.49(6H, s); 3.41
(2H, d, J = 20.89Hz); 3.79(6H, d,
J=11.22 Hz); 6.72-7.40(5H, m)
MASS(EI法, m/e): 286(M<sup>+</sup>)

## / 2 0 maHg )。

この構造は以下のデータにより確認した。 IR(被 膜 法): 3300,2970,2930,2875,2295。 2225,1450,1415,1315,1225,

1130,1060,1005, 945, 780,

730 cm -1

NMB(90 MHs.CDCL<sub>5</sub>.8): 1.12(3H,t,J=7.4 Hs);1.8-2.4(3H. m);4.22(2H,t,J= 2.7Hs)

MASS(EI法, m/e): 84 (M+)

#### 参考例 94

1-プロモー2・ペンチン (9\_4)

HaCCHaC ≡ CCHaBr 9

アルゴン気流下、2 - ペンチン-1 - オール (149.0.17 mol)を無水エーテル(60 ml) に溶かし、-30℃で撹拌している中へピリシン (1.2 ml)と三久化リン(16.29.0.06 mol)

特開昭62-265279 (113)

との構造は以下のデータにより確認した。

IR(液 膜 法): 2980,2940.2880.2850.2320.

2240,1445,1420,1370,1315,

1205,1150,1055, 950, 860,

710 . 610 cm - 1

NMR (90 MHz, CDC(3.8): 1.14(3H, 1, J-7.5Hz);

2.26(2H, t.q. J-2.3,

7.5H2); 3.92(2H, t.

J=2.3Hz)

MASS(EI 法 .m/e): 146(M+)

ルポエトキシー2・メチル-4-ヘプチン酸エチ ル租積製物が26.08得られた。これをエタノー ル(200%) に潜かし、氷冷下で焼搾している 中に 0.9 9 4 規定の水酸化ナトリウム水溶液 (169ml, 0,168 mol)を加え、宝温で14 時間撹拌した。反応液に水(30~1)を加え、緩 船後、氷冷下で6規定塩酸を加えて中和し、酢酸 エチル(100W×3)で抽出した。有機層を合 せて飽和食塩水(50%)で洗い、無水喘増ナト リクムで乾燥板、姿蘊すると2・カルポエトキシ - 2 - メナル・4 - ヘプチン酸租精製物が 2 2.1 8得られた。これを180℃で2時間加熱し、冷 却後エーテル(100私)に終かし、ジアゲメタ ンのエーテル静液を過剰に加え、母糠、減圧蒸留 すると2-メナル・4-ヘプナン設メナルを10 **名含む2-メチル-4-ヘブチン酸エチル(12.21** 9, 0.073 mol) が76%の収率で得られた (b,p 1 1 8 - 1 2 5 °C / 5 6 mm Hg.) .

参考例 95

2-メテル-4-ヘプテン俊エテル (95)

アルゴン気流下、水素化ナトリウム(60% ミネラルオイルデイスパージョン。4.6%。0.114 mo 4) を無水THP(200%)に落かし、撹拌している中に無水THP(20%)に溶かしたメチルマロン酸ジェチル(20.0%。0.114 mo 4) を室置で1時間かけて滴下した。次に無水THP(15%)に溶かした1-プロモ-2-ペンチン(14.0%,0.095 mo 4)を室園で20分間かけて滴下した。との反応溶液に水を30%加え、3規定塩酸で中和した後、投稿した。との投稿残液を酢酸エテル(200%×2)で抽出し、有機層を水(50%)、飽和食塩水(30%)で洗い、無水酸酸ナトリウムで乾燥後、過縮すると2-カ

IR(液膜法): 2975.2940.2880.2850.1730.

1450.1365.1340.1310.1275.

1240,1170,1110,1040,1010.

920. 855, 780 cm -1

NMR(90MHz, CDC(3,8): 1.10 (3H,t,J=7.2Hz);

1.22(3H,4, J=7.3Hz):

1.27(3H, t, J-6.2Hz);

1.9-2.8(5H,m);4.15

(2H,q,J-7.2Hs)

MASS(EI 法,m/e): 168 (M<sup>+</sup>)

参考例 9.6

3-メチル-2-オキソ-5-オクチニルホス ホン酸ジメチル (96)

特開昭 62-265279 (114)

アルゴン気流下、メテルホスホン健ジメテル (7.91 ml, 0.074 mol) を無水THF (150 叫)に溶かし、一78℃で撹拌している中へ 1.71規定のロープテルリテウムへキサン浴波 (43 W. 0.074 mol)を演下し、30分間推 押した。ついで無水THF(5~)に溶かした2 - メナル- 4 - ヘプナン帥エナル( 5.0 8 ,003 mol)を摘下し、-78℃で30分間撹拌した。 この反応退合物を重認にもとし、30分後氷冷下 で酢噌(4.5 味)と水(10以)を加え、砂箱した。 **穀稲残造に水(20型)を加え、酢酸エチル(50** md x 2 )で抽出し、水(20 m4)、飽和食塩水 (20 mb)で洗い、無水税酸ナトリウムで乾燥後、 政権した。議権残盗を蒸留すると3-メチル-2 - オキソー5 - オクチニルホスホン酸ジョチル (6.5 8 8, 0.0 2 7 mol) が88%の収率で得 られた (b,p 1 1 8~1 2 1 0/0.3 5 m Hg) との材造は以下のデータにより確認した。

(4.3g. 0.043 mod) を無水THF(35ml) に疳かし、-20℃で撹拌している中へ1.64規 定のロープテルリテウムへキザン溶液(28㎡。 0.0 4 3 mo.4) を腐下し、そのままー2 0 ℃で 3 0 分間撹拌した。そこへ紙水THP(15 mg) に裕かした2-メナル・4-ヘキシン酸エナル (5.48,0.035 mos)を-20℃で満下し、さ らに無水HMPA(2.25 nd, 0.013 mol) を 加えた。反応務放を一旦室型にもどし40分間投 押した後、再び一30℃に冷却し、無水THP (5 転)に溶かしたヨク化メテル(8.0 58, 血 0.0 4 3 mos) を腐下した。 魚温にもどし1時間 災押後、酢酸(2.5 mg、0.043 mos)を加え、 級稲した。映遊に水(50㎡)を加え唯段エチル ( 1 0 0 m/× 2 ) で抽出した。有機層をあわせて 水(30%)、飽和食塩水(20%)で洗い、無 水似破ナトリウムで乾燥した後、緑柏した、得ら れた設縮残饉を放圧蒸留すると、2,2-ジメナ

IB (被庭法): 3450,2960,2850,1700,1450, 1390,1370,1350,1310,1250, 1170,1030, 870, 830, 805, 720 cm -1

NMR(90MHz.CDCf<sub>3</sub>,8): 1.1(3H,t,J=7.4Hz); 1.19(3H,d,J=6.8Hz); 1.9-2.5(4H,m);2.7 -8.1(1H,m);2,0-2.4 (2H,m);3.79(6H,d.

MASS(EI法,m/e): 246(M+)

## 参考例 97

2,2-ジメナル-4-ヘキシン後エナル(97)

J-11.2Hs)

アルゴン気流下、無水ジイソプロピルアミン

ル-4-ヘキシン酸エチル(3.78,0022 mol) が62%の収率で得られた(b.p 65~68℃/10 maHg)。

との標準は以下のデータにより複雑した。
IR (被終法) 2980,2925,2870,2230,1715,
1465,1380,1360,1310,1300,
1250,1190,1130,1025, 980,
945, 910, 860, 770, 740 cm<sup>-1</sup>

NMR(90MHz,CDC(1,0)) 1.1-1.4(9H,m);1.77
(3H,t,J-2.5Hz);2.36
(2H,q,J-2.5Hz);4.14
(2H,q,J-7.1Hz)

MASS(EI法, m/o): 168(M+)

### **参考例 98**

3,3-ジメナル-2-オキソ-5-ヘナテコ ルホスホン敬ジメナル (9<u>8</u>)

## 特開明62-265279 (115)

アルゴン気流下、メチルホスホン般シメチル(6.82g、0.055moのを無水下HF(100ml)に腐かし、一78℃で授拌している中へ1.04規定のロープチルリチウムへキサン溶液(33ml,0.054mol)を腐下し、一78℃で30分間提件した。この反応診液の中へ無水下HF(15ml)に腐かした2,2-ジメテルー4ーへキシン酸エナル(3.7g,0.022mol)を滴下し、一78℃で30分間提件した後、富盛で1時間提拌した。反応溶液に酢酸(3.1 ml,0.054mol)と水(10ml)と水(10ml)に水(20ml)にかに20ml)にかに20ml)にかに20ml)にかに20ml)にかに20ml)にかに20ml)にかに20ml)にかに20ml)にからかせて水(20ml)、塩和食塩水(20ml)で洗い、無水板切ナトリウムで乾燥した。び

船後被圧然留すると3、3-シメチル-2-オキソー5-ヘプチニルホスホン酸ジメチル(5.0 4g,0.0 2 0 mol) が93%の収率で得られた(b.p. 108~110%/0.15 mmHg)。

との構造は以下のデータにより確認した。
IB (被談法): 3450,2950,2905,2850,2220,
1700,1455,1375,1355,1240,
1175,1020,860,835,800,
710 cm -1

NMR(90MHz,CDC(3,8): 1.23(6H,m);1.77(3H, t,J=2.5Hz);3.24(2H, d,J=21.3Hz);2.34(2H, q,J=2.5Hz);3.80(6H, d,J=11.2Hz)

MASS(BI 法.m/a): 248(M<sup>†</sup>)

(以下介白)

#### **台湾例 99**

2-オクチン-1-オール(99)

アルゴン気促下、 5ロフラスコに液体アンモニア(250 配)を加え、リチウム片をまず一片加えて反応解液が微骨色になることを縮かめた板、触媒量の硝酸第二鉄・9水和物を加えた。 さらに、 焼いてリチウム片(2.75 g.396 m mos)を30分間で加え、1時間撹拌した。 続いてプロパルゼルアルコール(8.16 g.146 mmos)を加えて、30分間撹拌した後、ローペンチルプロマイド(20 g.132 mmos)を加え、10分間撹拌し、そのまま宝温に一夜放出した。 反応混合物に含水エーテル(50 配)を加え、さらに水(200 配)を加え、エーテル(200 元,100 mt.50 mt 3)で抽出した。 有機層を合わせて、

水(400ml), 飽和食塩水(400ml)で洗い、 無水保酸ナトリウム(50g)で乾燥した後、凝 縮した。との残液を蒸留すると、無色油状物の2 - オクチン-1-オールが得られた(収益9.5758 g,52%, b.p.58~61℃/0.3 mmHg)。 この構造は以下のデータより確認した。

IR(液膜法): 3400,2910,2850,2278,2216, 1447,1423,1374,1323,1223, 1131,1102,1060,1000,718cm<sup>-1</sup>

NMR(100MHz, CDCL<sub>3</sub>, 8): 0.70-1.05(3H,m);
1.09-1.23(5H,m);1.67
(1H, broad s): 1.972.39(2H,m);4.25(2H,
t,J-2,2Hz)

MASS(CI 法, m/s): 144 (M++18)

(以下介白)

## 特開昭 62-265279(118)

## 参考例 100

1-プロモー2-オクテン(100)

アルゴン気流下、2-オクチン-1-オール
(9.46588.75.0 mmole) を無水エーテル
(50 ml)に溶かし、無水ビリジン(0.4 ml)
4.9 mmole) を加え、-30°-35℃で三臭化
リン(2.35 ml,25.0 mmole) を満下した後、
同温度で1時間授拌し、さらに室温で1時間授拌した。反応混合物に飲和食塩水(100 ml)を加え、エーテル(50 ml×4)で抽出した。有機層を合わせて飲和炭液水素ナトリウム水器液(150 ml),水(150 ml),塊和食塩水(150 ml)
で洗い、無水硬像ナトリウム(408)で乾燥した後、沸縮した。この残盗を蒸留すると、無色油
状物の1-プロモ-2-オクチンが得られた

アルゴン気流下、水素化ナトリウム(60%も オラルオイルデイスパージョン、2.678.66.75 mmos) を無水THF(90x)に低心し、富益 でメナルマロン放ジエチル(1 2.3 以 . 7.1.5 2 mmol) を版水THP(15 w/)に密かして加え、 20分間撹拌した後、氷冷して、1-プロモ-2 - オクテン(9.0118,47.68 mmos) を無 水THF(10 14)に溶かして加えた。反応混合 物を宝温で30分間推押した後、3規定均衡(35 ・配)を加え、設縮し、残盗に水(50m)を加え て、酢酸エチル(40mk×3)で抽出した。有似 **潜を合わせて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液** (100%),水(100%),飽和食塩水(100 W)で洗い、紙水砂酸マグネシウム(308)で 乾燥した後機縮すると、1.8.32768の油状物 が得られた。

次にこの油状物をエタノール(170㎡)に浴かし、1規定水銀化ナトリウム水浴液(110㎡。

(収量 9.1 4 9 3 g. 6 5 %, b.p. 5 3 ~ 5 8 ① / 0.3 9 maii;).

との構造は以下のデータより確認した。

IR(放膜法): 2949,2850,2300,2220,1458.

1427.1379.1325.1302.1283.

1210,1150,1105,1085,1015,

978, 904, 859, 775, 720,

700 cm ~1

NMR(100MHz, CDC(3,8):0.70-1.07(3H.m);

1.07-1.63(6H.m):

2.02-2.41(2H.m);3.93

(2H. t. J-2.2Hs)

MASS(CI法,m/e): 189(M++1)

#### 参学例 101

2-メテル-4-デシン酸エテル (101)

110 mnol)を加えて、アルゴン気施下、監温で18時間撹拌し、さらに1規定水域化ナトリウム水溶液(20㎡)を加え、40~45℃で4時間15分撹拌した。反応混合物に3規定塩酸(80㎡)を加え、機縮し、酢酸エナル(70㎡,50㎡×2)で抑出した。有機層を合わせて水(150㎡×2)。途和食塩水(150㎡)で洗い、無水酸酸ナトリウム(50g)で乾燥した後、機縮すると、13.8793gの他状物が得られた。

続いてこの油状物を、アルゴン気流下 180 でで1時間加熱した後、エーテル(10 ¾)を加え、氷冷下シアゲメタンで処理し、機縮すると9.1324 9 の油状物が得られた。この油状物を蒸留すると、無色油状物の2 - メテル - 4 - デンン酸エテルが得られた(収量 8.63499.81%。b.p.94 - 95 0 / 0.18 = Hg )。この時、エテルエステルとメテルエステルの比はGLC(3%0 0 / 0.18 = 180 0 ) に

# 特開昭62-265279(117)

よると15:1であつた。

この構造は以下のデータにより確認した(NMB.

MASS はエチルエステルのみ記載)。

IR (液既法): 2925,2870,1735.1458,1374,

1350,1305,1250,1228,1173,

1110,1050,1024, 858 cm -1

NMR(100MHz, CDC(1,8): 0.71-1.02(3H,m):1.02

-1.71(6H,m):1.23(3H,

d, J-6.38Hz);1.26(3H.

t, J-7.03Hz);1.86-2.79

(5H.m);4.14(2H,q,J-

7.03Hz)

MASS(EI法, m/e): 210 (M)

### 参考例 102

2、2-ジメナル-4-デシン酸エナル(102)

無色油状物の2.2-ジメテル-4-デシン酸エ テルが得られた(収量7.98399.88%。 b.p. 80~84℃/0.12 m H2)。

との構造は以下のデータより確認した(NMR, MASSはエチルエステル)。

IR (液膜法): 2951,2925,2853,1725,1462,

1383,1362,1319,1300,1258,

1199,1130,1026, 975, 906,

860, 768, 740 cm -1

NMR(100MHz,CDC(3,8): 0.73-1.01(3H,m);1.05

-1.73(6H,m);1.24(6H.

a);1,24(3H,t,J-7.03

Hz):1.93-2.24(2H,m);

2.38(2H, t, J-2, 2Hz);

4.14(2H,q,J-7.03Hz)

MASS(EI法.m/e): 224(M\*)

アルゴン気流下、ミロフラスコに無水THP (70%)を加え、ワイソプロピルアミン(6.4 配, 4 5.6 mmol) を加え、-20℃で1.6 7規 定のロープテルリナウムへキサン溶液(213 紀。 4 5.6 mmol) を加え、2 0 分間提供した。つい で、2-メナル-4-デシン設エテル(8.5121 9,38.0 mmol) を無水THF(10ml)に溶 かして加え、さらに HMPA (7.93 ml. 45.6 mmoå) を加えて、重温で30分間投撑した後、 再ぴー20℃に冷却し、ョウ化メナル(237%。 3 8.0 mmos) を加えて10分間投搾した。反応 混合物に6規定塩収(12㎡)を加え、さらに水 (50 W)を加え、酢酸エチル(50 N/×3)で 抽出した。有機層を合わせて飽和炭酸水素ナトリ ウム水溶液(150ml)。水(150ml)。飽和 食塩水(150 配)で洗い、無水破酸マグネシウ ム (508)で乾燥した後級縮すると、9.2804 8の抽状物が得られた。この抽状物を蒸留する人

## 参考例 103

3 . 3 - ジメテル - 2 - オキソ - 5 - ウンデン ニルホスホン破ジメテル (103)

$$\supseteq \bigvee_{\mathbf{p} \in \mathsf{OMe}} \mathbf{p} = \underbrace{\mathbf{p}}_{\mathsf{p} \in \mathsf{OMe}} \mathbf{p}$$

アルゴン気流下、 三〇フラスコに無水THF (280 Mb), メテルホスホン段ジメテル(8.24 mb, 76.12 mmos) を加え、 一78℃で1.71 規定のロープテルリテクムへキサン浴液(40.8 mb, 69.92 mmos) を加え、 20分間抵押した。ついで、2,2-ジメテルー4ーデンン酸エテル(7.24688,30.4 mmos) を無水THF (10mb)に溶かして加え、30分間撹拌した後、酢酸(2,2mb)を加え、強縮し、残流に水(40 mb)を加えて、酢酸エテル(40 mb×3)で抽出した。有機関を合わせて約和食塩水(100 mb×

特開昭62-265279 (118)

2)で洗い、無水飯酸マグネシウム(40g)で 乾燥した後似船すると、9.8282gの抽状物が 得られた。この油状物を蒸留すると、無色抽状物 の3.3-ジメチル-2-オキソ-5-ウンデシコルホスホン俊ジメチルが得られた(収量7.0663 g, 7.5%, b.p.  $1.53\%/0.18mH_g$ )。 この構造は以下のデータより確認した。

IR(液族法): 3450,2949,2920,2850,1701,
1460,1380,1362,1250,1180,

1028, 870, 860, 804, 722 cm<sup>-1</sup>

NMR(100MHz, CDC(3,8): 0.70-1.01(3H,m);1.,01

-1.65(6H,m):1.23(6H, s):1.90-2.26(2H,m):

2.36(2H, t, J-2.2Hs);

3.23(2H,d,J-21.33Hz)

:3.80(6H,4,J=11,OHz)

MASS(EI 法.m/·): 302(M<sup>+</sup>)

(551 P), 287 mmol) を加え、宝温で 2時 関連拌した。

次にアルゴン芬園気下で、水黒化ナトリウム ( 6 0 5 - ミネラルオイルデイスパージョン。 1359,338 mmoi) を無水THP(5ml) 化 懸滑させて、との中に 2 - オキソーへプチルホス ホン酸ジメナル(791号。3.5 6 mmol)を5 型の無水THP に帯かした耐液を加え、温温で 30分間提择した。この反応協合液化上記で合成 したアルデヒドの唇紋を 0 でで加え、宝温にもど してから30分間提拌した。得られた反応母液に 節眼を加えて中和し、後難した。残骸に飾盥エチ ルを加えて破道し、確放を水、成和食塩水で洗い、 無水炭酸マグネシウムで乾燥した。後霜後、残渣 をシリカグルのショートカラムに適して固形物を 娘り絵き、次化カラムクロマトグラフィー(メル ク社ローパーカラム、酢酸エテル/シタロヘキサ ン=1/3)で精製すると油状の15-オキソー

#### 参考例104

15-オキソー2,8,6,7-テトラノルー 4-オキサー4,8-インターm-フエエレン POI<sub>1</sub>メテルエステル,11-アセタート(104)

104

2 α-アセトキシ-1 β-ヒドロキシメナルー3 αβH, 8bβH-2,3,3,3 α,8 b-テトラヒドロ~1 H-5-シクロペンタ(b)ペンソフラニルオキン酢酸メナル(600 W, 1.78 mmol)を無水THP(10 ml) に溶かし、アルゴン下でこの溶核に無水 DMSO(1.26 ml, 1.78 mmol)、無水ピリジン(0.07 ml, 0.89 mmol)、トリフルオロ酢酸(0.06 ml, 0.80 mmol) かよび D.O.C.

2,5,6,7-テトラノル-4-オキサー4, B-インターm-フエニレンPGI。メテルエステル,11-アセタート(503m,1.17mmol) が65.6 mの収率で待られた。との構造は以下の データにより程磁した。

IR(核膜法): 3020,2950,2920,2850, 1750,1710,1680,1620, 1600,1480,1460,1430, 1370,1310,1270,1210, 1190,1110,1070,1030. 980,850,750,710,870

NMR(90MHz,ODO&s,&): 0.8-1.0(3H,m);
1.1~1.8(6H,m); 1.81(3H,s);
2.0-3.1(5H,m); 3.6-3.9(1H,
m); 3.78(3H,s); 4.72(2H,s);
5.01(1H,q,J=5.9Hs); 5.15~
5.5(1H,m); 6.17(1H,d,J=

## 特開昭 62-265279 (119)

15.8Hz);6.6-6.9(4H,m)

MASS(EI法、m/e):430(M\*)

## **益特別105**

15-オキソー20 s - ホモー2,5,6,7
- テトラノルー4-オキサー4,8-インターm
- フエニレンPGIs メテルエステル,11-ペンプアート(105)

2α-ペンソイルオキシ-1β-ヒドロキシメ チル-3aβH,8bβH-2,3,3a,8b-テトラ ヒドロ-1H-5-シクロペンタ(b)ペンソフラ コルオキシ酢酸メナル(1.80g,4.52mmol) を無水THP(25㎡)に溶かし、アルゴン下でこ

■1/8) に通し、次にメルク社ローパーカラム
(シリカゲル,酢酸エナル/シクロへキサン=1/4.5) で精製すると、 抽状の15-オキソー20

1-ホモー2,5,6,7-テトラノルー4ーオ

キサー4,8-インターmーフエニレンPGIsメ
ナルエステル,11-ペンプアート(1.959,
3.85 mmol) が85.3 動の収率で得られた。と
の構造は以下のデータにより確認した。

IR(权鎮法): 3020,2950,2920,2860, 1760,1720,1670,1620, 1600,1480,1460,1430, 1370,1310,1270,1210. 1190,1110,1070,1020, 980,850,750,710,670cm

NMR (400MHz, ODO $\delta_z$ ,  $\delta$ ): 0.88(3H, t, J=
6.8Hz); 1.2-1.4(6H, m); 1.55
-1.7(2H, m); 2.4-2.45(1H, m);
2.57(2H, t, J=7.5Hz); 2.66

の溶液に無水DMSO(3.2 ml, 4 5 mmol)、無水 ピリジン(0.1 1 ml, 1.4 0 mmol)、トリフル オロ酢酸(0.0 9 8 ml, 1.2 7 mmol) かよび D.C.C. (1.4 0 g, 6.7 8 mmol) を加え、 窓區で3時間撹拌した。

次にアルゴン雰囲気下で、水業化ナトリウム (609ミネラルオイルデイスパージョン, 262時, 6.55 mmol)を無水THF(10㎡) に懸備させて、この中に2ーオキソオクテルホスホン酸ジメテル(1.60g, 6.78 mmol)を 10㎡の無水THFに溶かした溶液を加え、室温で30分間提拌した。この反応退合液に上配でなしたアルデヒドの溶液を0℃で加え、0℃で30分間提拌した。待られた反応溶液に酢酸をかえて中和し、濃縮した。 残液に酢酸エテルを加えて酸過し、酸液を水、飽和食塩水で洗い、無水が

(1H, ddd, J=56, 151Hz);

3.20(1H, ddd, J=3.9, 4.4, 8.3

Hz); 3.75(3H, s); 3.88(1H, dd, J=4.4, 9.0Hz); 4.64(1H, d, J=16.4Hz); 4.68(1H, d, J=16.4Hz); 5.35(1H, dt, J=3.9, 5.6Hz); 5.45(1H, ddd, J=2.9, 6.6, 9.0Hz); 6.26(1H, dd, J=1.0, 16.1Hz); 6.7-6.9

(3H, m); 6.81(1H, dd, J=8.3, 16.1Hz); 7.31(2H, t, J=7.8

Hz); 7.49(1H, tt, J=1.5, 7.8Hz); 7.57(2H, dt, J=1.5, 7.8Hz); 7.57(2H, dt, J=1.5, 7.8Hz);

MASS(EI 法, m/e):506(M+)

# 参考例106

16-メチル-15-オキソー2,5,6,7, 18,19,20-ヘブタノル-4-オキサー4,

特開昭62-265279 (120)

8 - インターm-フエユレン PGI: メチルエステル,11 - ペンプアート (106)

106

2 a - ペンソイルオキシー 1 β - ヒドロキシメナルー 3 a β H , 8 b β H - 2 , 3 , 3 a , 8 b - テトラヒドロー 1 H - 5 - シクロペンタ(b)ペンソフラニルオキシ酢酸メナル (1.8 8 g , 4.7 2 mmol)を無水THP (2 5 ml) に耐かし、アルゴン下でこの溶液に無水 D M 8 O (3.3 5 ml, 4 7 mmol)、無水ピリジン (0.1 2 ml, 1.4 6 mmol)、トリフルオロ酢酸 (0.1 0 ml, 1.3 2 mmol)、シェび

ナルー15-オキソー2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノルー4-オキサー4,8-インターm-フエユレンPGI,メテルエステル,11-ペンプアート(1.928,414mmol)が87.7 ラの収率で待られた。この構造は以下のデータにより確認した。

IR(夜挺茫): 2980,2880,1760,1720, 1670,1630,1600,1490, 1470,1380,1320,1280, 1220,1200,1120,1070, 1060,1020,980,940, 850,760,720,670cm<sup>-1</sup>

6.8 H s ); 2.2 - 3.0 (3 H, m);
3.0 5 - 3.3 5 (1 H, m); 3.7 4 (3
H, s); 3.8 8 (1 H, dd, J=4.3,
8.6 H s); 4.6 5 (2 H, s); 5.2 -5.6 (2 H, m); 6.3 3 (1 H, dd, J

D.O.O. (1.469, 6.78 mm ol) を加え、 富温で3時間推抖した。

次にアルゴン芽囲気下で、水素化ナトリウム (80ラミネラルオイルデイスパージョン:274 39 . 6.8 4 mmol) を無水で以下(10s4) に感傷 させて、との中にるーメチル・2-オキソプチル ホスホン酸 ジメナル ( 1.389 , 7.0 8 mmol) を10mgの無水THP に指かした群液を加え、室 **盛で30分間提择した。この皮応処合放化上記で** 合成したアルデヒドの溶液を0℃で加え、直温で 3 0 分間提择した。得られた反応再放に酢酸を加 えて中和し、後編した。幾度に酢塩エテルを加え て建造し、建放を水、飽和食塩水で洗い、無水碗 酸マグネシウムで乾燥した。過超极、残法をシリ カゲルのショートカラム(酢酸エテル/シクロヘ キサン=1/8)に通し、次に、メルク社ローパ ーカラム(シリカゲル、酢酸エテル/シクロヘキ サン=1/45)で精製すると、油状の16-メ

=1.0,15.7Hz);6.7-7.05(4H,m);7.2-7.7(5H,m)

MASS(BI法、m/e):464(M\*)

## 参考例107

16,16-ジメナル-15-オキソ-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノル-4-オキサ-4,8-インターm-フエユレンPGI,メチルエステル,11-アセタート(107)

107

アルゴン雰囲気下で 2 α - アセトキシー 1 β -ヒドロキシメナルー 3aβH, 8bβH-2,3,3a.

特開昭62-265279 (121)

8b-テトラヒドロ-1H- 5-シクロペンタ(b) ペンプフラニルオヤン酢酸メデルエステル (1.5 g, 4.46 mmol)を無水THF (9 ml) に溶かし、 洗拌しながらピリシン (0.108 ml, 1.34 mmol) とトリフルオロ酢酸 (0.101 ml, 1.31 mmol) を加え、さらに DM8O (3.11 ml, 43.8 mmol) 及ひ D.O.O (1.22g, 5.91 mmol)を加え、富强 で 2.5 時間透浮した。

次化アルゴン雰囲気下で、水素化ナトリウム (605-ミネラルオイルデイスパージョン; 268時,6.69mmol)を無水THF(8ml)に 顧得し、無水THF(5ml)に形かした3,3-ジ メナル-2-オキソープテルホスホン酸ジメテル (1.39分,6.69mmol)を氷冷下で減下し、 電磁で30分間浸拌した。この皮応剤液に上紀で 合成したアルデヒドエステルの反応協合液を、氷 冷下で加え、そのまま30分間浸拌した。この反 応混合物に酢酸を加えて中和し、線過碳、機能し

NMR(400MHz, ODO&z, 3): 1.18(9H, z); 1.8
(3H, s); 2.1~2.8(1H, m);
2.6~2.7(1H, m); 2.9~3.1(1H,
m); 3.69(1H, dd, J=6.1, 8.6
Hz); 3.79(3H, s); 4.72(1H,
d, J=16.4Hz); 4.73(1H, d, J
=16.1Hz); 5.0(1H, q, J=6.02
Hz); 5.2~5.4(1H, m); 6.60
(1H, d, J=15.6Hz); 6.7~6.9
(4H, m)

MASS(BI法,m/e):416(M+)

## 参考例108

16,16-ジメナル-15-オキソ-2,5,6,7,19,20-ヘキザノル-4-オキサー4,8-インターm-フエニレンPGI:メナルエステル,11-アセタート(108)

た。機翻残後に、水(20 ml)を加え、酢酸エチル(50 ml×2回)で抽出し、酢酸エチル層を水(20 ml×1回)及び飽和食塩水(20 ml×1回)で洗い、無水磁酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。酸糖残産をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル60 g:酢酸エチル/シクロヘキサン・1/6)で分離精製すると、16、16~ジメチル-15~オキソー2、5、6、7、18、19、20~ヘブタノル-4~オキサー4、8~インターm-フエニレンPGIaメテルエステル、11~アセタートが待られた(収量1.688、4.04 mmol、収率90.5%)。この構造は、以下のデータにより確認した。

IR(液膜法): 2960,1755,1735,1685, 1620,1480,1460,1435, 1370,1320,1290,1240, 1190,1110,1070,1000,

アルゴン雰囲気下で、2 αーナセトキシー1 βーヒドロキンメナルー3 a βH, 8 b βH-2, 3, 3 a, 8 b ーナトラヒドロー1 H - 5 - シクロペンタ(b) ペンソフラニルオキン酢酸メナルエステル(1.5 g, 4.46 mmol)を 無水 THP(9 ml) に沿かし、 操拝しながら、ピリジン(0.108 ml, 1.34 mmol) とトリフルオロ酢酸(0.101 ml, 1.31 mmol) を加え、さらに DMSO(3.11 ml, 43.8 mmol) 及び D.O.O (1.22 g, 5.91 mmol) を加え、 宮區で 2.5 時間 操手した。

# 特開昭 62-265279 (122)

次に、アルゴン雰囲気下で、水渠化ナトリウム (60%-ミネタルオイルデイスページョン: 2.68号, 6.69 mmol) を無水THP(8ml) に 艦機し、無水でHP(5 ml)に耐かしたる,3 - ジ メナルー2-☆キソー ペンチルホスホン波 ジメナ ル (1.498、 6.69 mmol) を氷冷下で腐下し、 宝盛で30分間批拌した。との反応裕波に、上記 て合成したアルデヒドエステルの反応協合設を氷 冷下で加え、重風で3.0分間接押した。との反応 偶合物に酢酸を加えて中和し、超過した。過度を 番幅し、水(80mg)を加え、酢酸エチル(50 ■×2回)で抽出し、酢酸エテル階を水(20ml ×1回)かよび意和食塩水(20㎡×1回)で洗 い、紙水保護ナトリウムで乾燥後、機罐した。強 韓鉄液をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 5 0 8: 昨娘エチル/シクロヘキサン、1/4) に かけて即生成物と透剤のワーズワース試薬を分離 し、さらに、メルタ社のローバーカラム(シリカ

> (1H,m); 2.97 (1H,q,J=6.5 Hz); 3.69 (1H,dd,J=6.5, 8.5Hz); 3.79 (5H,s); 4.72 (1H,d,J=16.1Hz); 4.74 (1 H,d,J=16.1Hz); 4.9~5.1 (1 H,m); 5.2~8.4 (1H,m); 6.58 (1H,d,J=14.7Hz); 6.7~6.9 (4M,m)

MA88(EI 法、m/o):430(M+)

#### 23 岁例 1 0 9

16,16-ジメテル-15-オキソ-2,5,6,7,20-ペンクノル-4-オキサ-4,8
-インタ-m-フエニレンPGI:メテルエステル,
11-アセタート(109)

(以上介白)

がル: 酢酸エテル/シクロヘキサン、1/41で分離精製すると、1 6、1 6 - ジメテル - 1 5 - オ キソー2、5、6、7、1 9、2 0 - ヘキサノル ー 4 - オキサー4、8 - インターm - フエニレン PGI。メテルエステル、1 1 - アセタートが得ら れた(収量 1.3 2 g、3.0 7 mmol、収率 6 8.8 多)。 この構造は以下のデータにより確認した。 IR(液族法): 2960、2880、1740、1690、 1620、1595、1480、1460、 1440、1375、1320、1290、 1240、1190、1110、1070、 1080、1000、985、945、

NMR(400MHz, ODO&; , d): 0.8(3H, t, J-7.6Hz); 1.13(6H, e); 1.59
(2H, q, J=7.6Hz); 1.81(3H, e); 21~23(1H, m); 2.6~27

768.730cm-1

915,890,870,845,800,

109

アルゴン気流下、2α-アセトキシ-1β-ヒドロキシメテル-3aβH, 8bβH-2,3,3 a,8b-チトラヒドロ-1H-8-シクロペンタ()ペンソフラニルオキシ酢酸メテルエステル(15β,4 6 mmol)を無水でHP(10ml)に耐かし、無水ピリジン(0.11ml,134 mmol)、トリフルオロ酢酸(0.10ml,134 mmol)、無水DMSO(8ml)を加え、さらにD.C.O(1.38 β,6.69 mmol)を加えて塩塩で2時間投拌した。

# 特開昭62-265279 (123)

次に別の反応容器で水業化ナトリウム(60%) ミネラルオイルデイスパージョン; 0.2 7 8 。 6.69 mmol) を10 mlの無水THFに懸荷し、3, 3-ジメチルー2-オキソーヘキシルホスホン強 ジメナル ( 1.5 8 g , 6.8 9 mmol) を 5 × の紙 水THF に俗かして加え、アルゴン気流下氷冷下 にて30分間投弾した。この反応進合物に前配で 合成したアルデヒドエステルの反応混合物の上置 みを注射器で取り氷冷下にて加えた。残渣を無水 THF(5××3)で洗い、その上登み液も加え て反応混合物を監盤で10分間撹拌した。反応核 を酢酸にて中和した後、THFを冒去した。析出 した沈安を確別した後酢酸エチル(40 m×3) で抽出し、有機層を合わせて水(50㎡)、庭和 食塩水 ( 5 0 ml ) で洗い、無水硫酸ナトリウムで 乾燥した後機械した。得られた油状物をカラムク ロマトグラフィー(シリカゲル:酢酸エチルノシ クロヘキサン=1/9) によつて精設すると、無色

ddd, J=8.5, 7.1, 14.6Hz);
2.97(1H, q, J=6.5Hz); 3.68
(1H, dd, J=6.5, 8.7Hz); 3.79
(3H, s); 4.72(1H, d, J=17.0
Hz); 4.76(1H, d, J=17.0Hz);
4.99(1H, q, J=6.5Hz); 5.33
(1H, ddd, J=3.5, 7.1, 8.7Hz);
6.56(1H, dd, J=15.1, 1.0Hz);
6.72~8.84(4H, m)

MASS(EI 法、m/e):444(M<sup>+</sup>)

## 色秀例.1.1\_0

16,16-ジメチル-15-オキソ-2,6,6,7-テトラノル-4-オキサ-4,8-イン ターm-フエニレン-PGI:メチルエステル,11 - アセタート(110) 油状物の16,16-ジメテル-15-オキソー
2,5,6,7,20-ペンタノル-4-オキサ
-4,8-インターm-フエニレンPGI<sub>2</sub>メテル
エステル,11-アセタート(1.77g,3.99
mmol)が89.4分の収率で得られた。この構造
は以下のデータにより確認した。

IR(核膜法): 3020,2950,2930,2870, 1750,1730,1680,1620, 1590,1480,1460,1480, 1370,1290,1230,1190, 1160,1110,1090,1050, 990,980,940,880,840,

NMR(400MHz, CDO2, ,8); 0.90(3H, t, J=
7.3Hz); 1.18(6H, z); 1.19
(2H, m); 1.51(2H, m); 1.82
(3H, z); 2.20(1H, ddd, J=
3.5, 6.5, 14,6Hz); 2.67(1H,

2 α- アセトサシー 1 β- ヒドロキシメチルー 3 x βH 、8 b βH - 2 、 3 、 3 x 、8 b - テトラヒドロー 1 H - 5 - シクロペンタ(b)ペンソフランルオキン酢酸メチル(600 mg、1.78 mmol)を無水THF(10 xt)に附かし、アルゴン下でこの俗液に無水 DMSO(1.26 xt, 17.8 mmol)、紙水ピリジン(0.07 xt, 0.89 mmol)、トリフルオロ酢酸(0.06 xt, 0.80 mmol) なよび D. O. O. (551 mg, 2.67 mmol)を加え、温温で2時間提择した。

特開昭62-265279 (124)

次化アルゴン雰囲気下で水菜化ナトリウム(60 まえネラルオイルデイスパージョン;138号。 3.3 8 mmol) を無水THP(5ml)に懸得させて、 との中に、3.3-リメチルー2-オキソーヘブ チルホスホン級ジメチル(891号 , 3.5 6 mmol) を 5 mlの解水 THP に得かした器液を加え、窒息 で30分間後拝した。との反応は合故に、上記で 合成したアルデヒドの唇液を 0 ℃で加え、 電磁化 もどしてから、30分間遺拝した。符られた反応 **郁板に酢酸を加えて中和し、繊維した。 残渣に酢** 像エテルを加えて雄遊し、雄巌を水、飽和食塩水 で洗い、無水候戚マダネシウムで乾燥した。養裕 後、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲ ル;酢酸エチル/シクロヘキサン=1/1)で分 推得級すると位状の16 。16年 ジメテルー15 ーオキソー2,5,6,7-ナトラノルー4-オ キサー4,8-インターm-フエニレン PGIsメ テルエステル,11-アセメート(764叫,

> 6.55 (1H, d, J=15Hz); 6.76 (3H, a); 6.85 (1H, dd, J=7,

MASS(BI 法、m/e):458(M+)

#### 20岁例111

16,16-ジメテル-15-オキソ-20 a -ホモ-2,5,6,7-テトラノル-4-オキ サ~4,8-インタ-m-フエエレンPGI<sub>2</sub>メチ ルエステル,11-アセタート(111)

アルゴン気流下、2α-アセトキシ-1β-ヒ

L67 mmol)が9359の収率で待られた。との構造は以下のデータにより確認した。

IR(液鎮法): 2950,2920,2850,1780,
1730,1680,1610,1590,
1480,1460,1430,1370,
1290,1230,1190,1100,
1050,990,940,840,750,

NMR(90MHz, CDO\$\(\frac{1}{2}\), \(\delta\); 1.13(6H, s); 1.01.7(6H, m); 1.81(3H, s);
2.20(1H, ddd, J=5,7,15
Hz); 2.68(1H, ddd, J=6,7,
15Hz); 2.97(1H, q, J=7Hz);
3.68(1H, dd, J=7,9Hz);
3.79(3H, s); 4.73(2H, s);
5.01(1H, q, J=7Hz); 5.33
(1H, ddd, J=5,6,9Hz);

Pロキシメナル - 3aβH , 8bβH - 2 , 3 , 3 a , 5 b ーテトラヒドロー1H-5-シクロペンタ(b) ペンプフラニルオキシ酢酸メチルエステル(1.2387 8,3.69 mmol) を無水THF(10ml) に溶か し、 無水 ビリ ジン ( 0.3 ml , 3.6 9 mmol) 、 無 水DM80(5㎡),トリフルオロ酢酸( 0.1 4 ㎡。 185 mmol) を加え、さらにDOO(11:4.1%, 6.53mmol)を加えて宣弘で1時間30分批件した。 反応私合物に炭波カルシウム(1.208,11.99 mmol)を加え、20分間撹拌して放送してかく。 次に、水井化ナトリウム(60mミネラルオイ ルデイスパージョン; 2 2 1.4 mg , 5.5 3 mmol) を20mの無水THPに延済し、3,3~ジメチ ルー 2 - オキソーオクテルホスホン酸 ジメテル (1.46g, 5.53 mmol) な5 = の無水THP に潜かして加え、アルゴン気流下室温で 3 0 分削 提辞した。 この反応退合物化、上記で作製したア **ルプヒドエステルの皮応退合物の上世み液を氷冷** 

特開昭 62-265279 (125)

下注射器で収つて加えた。 线液を無水THF(10 w. 5 ××2 ) で洗い、皮にその上度み放も加え て、反応出合物を室盛で10分間境拝した後、歳 和塩化アンモニウム水醛液(50m)を加えて、 酢酸エチル(40ml×3)で抽出した。有機層を 合わせて、水(100ml)、 恵和食塩水(100 料)で洗い、無水磁像ナトリウム(408)で応 **嫌した後機縮した。この残盗をカラムクロマトイ** ラフイー(シリカゲル;酢酸エチル/シクロヘキ サンロ1/8.) によつて精製すると、無色油状物 の16,16~ジメチル-15-オキソー202 ーホモー2,5,5,1ーテトラノルー4ーオキ サー4,8-インターm-フエニレン PGI:メチ ルエステル , 1 1 - アセタート ( 1.6 6 5 9 9 , 3.5 3 mmol) が9 6 5 の収率で得られた。この 構造は以下のデータにより確認した。

IR(萩族法): 2952,2935,2860,1759,
1739,1686,1621,1482,

112

1461,1420,1374,1295,
1240,1192,1112,1053,
1000,980,943,845,738,
700cm<sup>-1</sup>

NMR (100MHz, CDC & , &): 0.73~0.99 (3H, m);

1.13 (6H, a); 1.01~1.71 (8H,

m); 1.80 (3H, a); 2.02~2.33

(1H, m); 2.46~3.09 (2H, m);

3.55~3.78 (1H, m); 3.78 (3H,

a); 4.72 (2H, a); 4.98 (1H,

q, J=5.38Hz); 5.13~5.49 (1H, m); 6.46~6.98 (5H, m)

MASS(BI法,m/e):472(M+)

## 参考例112

16,16-ジメテル-15-オキソ-20a,
20b-ジホモ-2,5,6,7-テトラノル4-オキサー4,8-インターm-フエニレン
PGI:メテルエステル,11-アセタート(112)

次にアルゴン雰囲気下で水素化ナトリウム(80 ダミネラルオイルデイスパージョン:286㎏。 7.15 mmo1) を無水THP(8m) に懸傷し、無 水 THP(5×1)に溶かした 3 、3 - ジメチル - 2 オキソーノナニルホスホン酸 タメチルし 1.98 タ , 7.1 4 mmol) を氷冷下で商下し、宜盛で 3 0 分間機拌した。との反応溶液に、上記で合成 したアルデヒドエステルを氷冷下で加え、そのま ま30分間撹拌した。との反応混合物に酢酸を加 えて中和し、雄凶後、雄液を滅縮した。磯超幾後 に水(20ml)を加え、酢酸エナル(50ml×2 回)で抽出し、酢酸エテル層を水(20××1回) 及び飽和食塩水(20៩×1回)で洗い、無水鋺 設ナトリウムで乾燥後機制した。機能残渣をカラ ムクロマトグラフイー(シリカゲル608:酢酸 エテル/シクロヘキサン , 1/4) で、分離精製す ると、無色透明な曲状の16,16-ジメチル-1 5 - オキソー 2 0 a , 2 0 b - ジホモー 2 , 5 ,

## 特開昭62-265279 (126)

6 , 7 - テトラノルー 4 - オキサー 4 , 8 - イン ター m - フェニレン PGI<sub>2</sub> メテルエステル , 1 1 - アセタートが得られた (収量 1.68 g , 3.4 6 mmol , 収率 7 7.5 f )。 との構造は以下のデー タにより確認した。

IR(液類法): 2930,2860,1755,1730,
1680,1620,1590,1480,
1685,1430,1370,1290,
1230,1190,1110,1090,
1060,990,940,880,840,

NMR(400MHz, ODO\$8, 8): 0.8~0.9(2H, m);
1.13(6H, s); 1.0~1.4(8H, m);
1.5~1.6(2H, m); 1.81(3H, s);
21~23(1H, m); 2.6~2.7(1H,
m); 2.97(1H, q, J=7.9Hz);
3.6~3.7(1H, m); 3.79(3H, s);
4.72(1H, d, J=16.1Hs); 4.74

(1H, d, J=16.1Hz); 4.99(1H, q, J=6.0Hz); 5.3~6.4(1H, m); 6.58(1H, d, J=16.1Hz); 6.7~ 6.8(3H, m); 6.82(1H, dd, J= 7.9, 15.1Hz)

MA88(BI法,m/e):486(M+)

(以下命由)

# **参考例118**

16.16-ジメチル-15-オキソ-20 a.

20b.20c-トリホモ-2.5.6.7-テートラノル-4-オキサ-4.8-インターm-ア
エニレンPGI2 メテルエステル、11-アセタート(113)

113

アルゴン気流下、3α-Tセトキシ-1β-ヒ ドロキシメナル-3aβH、8bβH-2、3、3 a、 8 b - ナトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ [b]ペンソフラニルオキシ酢酸メナルエヌナル (1.20 g、3.57 mmol)を無水下HF(10 #4) に溶かし、無水 DMSO (5 m/、7 0.8 mmol)、 無水ビリジン(0.3 m/、3.7 1 mmol)、無水トリ フルオロ酢酸(0.1 4 m/、1.7 9 mmol) および DCC (1.1 0 g、5.3 6 mmol) か 0 でで加え て、富温で1時間 2 0 分後押した。

次に水素化ナトリウム(60%ミネラルオイル
デイスページョン:0.2 4 8、6.0 0 mmol)を
無水THF(5×4)に懸濁させ、3、3ージメナ
ルー2ーオやソデシルホスホン酸ジメナル
(1.7 8 8、6.0 9 mmol)を無水THF(6×4)
に溶かし、アルゴン気流下 0 ℃で加え、窒温で
4 0 分間後持した。上記で作製したアルデヒドエステルの反応混合物を注射器でとり、加えた。更
に残液を無水THF(5×4)で3回洗浄して加え
室四で1時間操持した。反応混合物に飽和塩化
ンモニウム水溶液10×4を加え、酢酸エナル(
8 0×4×4)で抽出し、ついで酢酸エナル種を水
(5 0×4×4)で抽出し、ついで酢酸エナルで洗い、

特開昭62-265279 (127)

8 4 4 . 7 6 2 . 7 2 5 cm<sup>-1</sup>

無水硫酸ナトリウムで乾燥後、添縮した。その残 液からカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エチルノシクロヘキサンー1/2)を用いて 関生成物を飲去した。この油状物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:酢酸エチルノシクロ ヘキサンー1/5)で分類精製すると、純粋な 16.16-ジメチルー15-オキソー20s. 20b.20cートリホモー2.5.6.7ーナトラノルー4ーオキサー4.8-インター加ーフ エニレンPGI2メチルエステル、11-アセター ト(1.64818、3.29mmol)が92.2%の収 都で得られた。この構造は以下のデータにより確 認した。

IR(被膜法);2920.2845.1734.
1682.1615.1477.
1454.1364.1291.
1231.1188.1110.

アルゴン気流下、2 α-Tセトキシ-1 β-ヒドロキシメテル-3 a β H - 2 、3 、3 a 、8 b - ナトラヒドロー1 H - 5 - シクロベンタ (b) ベンソフラニルオキン酢酸メチルエステル (1.2 8 1 0 g 、 3.8 1 mmol) を無水THF (1 0 mb) に落かし、無水ビリジン (0.3 1 mb、3.8 9 mmol)、無水 DMSO (5 mb)、トリフルオロ酢酸 (0.1 5 mb、1.9 1 mmol) を加え、 さらにD.C.C. (1.1 8 g 、 5.7 2 mmol) を加えて 電池で1 時間操件した。反応複合物に設破カルシウム (1.2 4 g 、1 2.4 mmol) を加え、 2 0 分

NMR(100MHs.CDCl<sub>3</sub>.8): 0.70~1.68
(21H.m): 1.81(3H.
a): 2.08~2.36(1H.
m): 2.49~3.10(2H.
m): 3.58~3.72(1H.
m): 3.79(3H.a): 4.73

(1 H . m): 5.1 8 ~ 5.4 5 (1 H . m): 6.4 2 ~ 5.9 9

(5 H.m)

MASS(EI法, m/e):500(M<sup>+</sup>)

## 参考例 1 1 4

1 6 . 1 6 . 1 7 - トリメナル- 1 5 - オキソ
- 2 . 5 . 6 . 7 . 1 9 . 2 0 - ヘキサノル4 - オキサー 4 . 8 - インターm-フエニレン
PGI<sub>2</sub> メナルエスナル . 1 1 - アセタート
(114)

## 間提押して放置しておく。

次に水器化ナトリウム(60%ミネラルオイル デイスパージョン; 2 2 8.8 mg、 5.7 2 mmol)を 20%の無水でHFに懸損し、3、3、4ートリ メチルー2~オキソーペンチルホスホン酸ジメチ ル ( 1.1 7 g 、 5.7 2 mmol ) な 5 M の無水 THF **に耐かして加え、アルゴン気流下、宝温で30分** 間撹拌した。この反応混合物に、上記で作製した アルデヒドエステルの反応流合物の上澄み放を氷 冷下住射器で取り加えた。 逸後を無水THF(8 ■× 2.5 × )で洗い、更にその上澄み液も加えて、 反応進合物を国區で10分間撹拌した後、飽和塩 化アンモニウム水溶板( 8 0 xl)を加えて、酢酸 エテル(50M×3)で抽出した。有機層を合わ せて水(150%)、飽和食塩水(150%)で 洗い、無水硫酸ナトリクム(408)で乾燥した 後、適縮した。この残済をカラムクロマトグラフ 1-( クリカゲル:酢酸エチルノシクロヘキサン

特開昭62-265279 (128)

- 1/3)によつて精製すると、無色油状物の 16.16.17-トリメナル-15-オキソー 2,5,6,7,19,20-ヘキサノルー4-オキサー4.8-ィンターm-フエニレンPGI。 メナルエスナル、11-アセタート( 1.6 6 4 2 8 、 3.7 5 mmol)が98%の収率で得られた。この 構造は以下のデータにより決定した。

IR ( 液膜法 ): 2953,1758,1734. 1683,1620,1480, 1458,1337,1372. 1291.1238.1189. 1110.1050.1030. 984.944.888.844. 760.728.cm-1

NMR (100MHz . CDC1 3 . 8 ) : 0.8 4 ( 6 H . d . J - 8.8 1 Hz ); 1.0 5 ( 5 H . a ) : 1.8 0 (3H, s): 1.80~ 1.10

(4H.m); 3.52~3.82 (1H.m); 3.79(3H. a); 4.7 % (2 H . a); 4 9 9 ( 1 H , q , J - 8.3 8 Hz): 8.20~5.46(1H. m): 6.4 6~ 8.9 8 ( 5 H . ( Jim m )

MASS(EI法、m/e):444(M+)

# #考例 1 1 5

17,17-014-18-147-2.8. 8、?ーナトラノルー4ーオキサー4、8ーィ ンターmーフエエレン $PGI_2$  メナルエステル、 11-ペングアート(11.5)

2 αーペンソイルオキシー1 βーヒ ドロキシメ ナルー 3m月H.8bgH-2.3,3g.8 b-ナ トラヒドロー1日-5-シクロペンタ[b]ペン ゾフラニルオサシ酢酸メナル(1.85g、4.65 mmol)を無水THF(25g)に啓かし、アル ゴン下でこの溶液に無水 DMSO ( 8.3 0 m/. 4 6.5 mmol)、無水ビリジン( 0.1 1 6 mi、 1.4 4 mmol)。 センリカゲルのショートカラム(酢酸エテルノジ トリフルオロ酢酸( 0.1 0 mg、 1.3 0 mmol )、 D.C.C. ( 1.4 4 8 、 6.9 8 mmol) が加え、変温 で2時間撹拌した。

次にアルゴン雰囲気下で水黒化ナトリウム(60 %ミネラルオイルデイスパージョン、270秒、 6.7 4 mmol) **を無水THP(10㎡)に膨**潤さ せて、この中に4.4-ジメナル~2-オキソー ヘプナルホスホン酸ジメナル( 1.7 4g 、 6.8 8 mmol)を5點の無水丁以下に溶かした溶液を加 え、富価で30分間携押した。この反応混合似化、 上記で合成したアルデヒドの辞収を0℃で加え、 **室選にもどしてから30分間捜押した。得られた** 反応存款に酢酸を加えて中和し、機箱した。残渣 に酢酸エナル(100㎡)を加えて戸港し、戸放 を水(30g)、飽和食塩水(30g)で洗い、 無水磁酸マグネシウムで乾燥した。優越後、幾液 クロヘキサン=1/8)に通し、次にメルク社ロ ーパーカラム(シリカゲル:酢酸エナルノシクロ ヘキサン=1ノ 4.5 )で精製すると、油状の17. 17ージメナルー15ーオキソー2、5、5、7

## 特開昭62-265279 (129)

ーナトタノルー 4 - オキサー4 . 8 - 1 ンターm ーフエニレンPGI<sub>2</sub> メナルエステル。11 - ペン ソアート ( 2.3 8 g 、 4.5 8 mmol ) が 9 8.4 % の収率で得られた。この構造は以下のデータによ り両移した。

IR(液膜法):2970,2880,1760.
1730,1660,1620.
1550,1490,1460.
1370,1320,1270.
1220,1200,1120.
1070,1060,1030.
980,860.760.720.

NMR(400MHz.CDC1<sub>3</sub>.8): 0.8~0.9
(3 H.m): 0.9 7 (6 H.
s): 1.2~1.3 (4 H.m):
2.3 5~2.4 5 (1 H.m):
2.4 4 (2 H.s) 2.6 6

(1 H , ddd , J - 4.2 , 4.7 , 8.3 H<sub>x</sub>); 3.7 5 (3 H , 8); 3.8 7 (1 H , dd , J - 4.7 , 8.9 H<sub>z</sub>); 4.6 4 (1 H , d , J - 1 6.1 H<sub>x</sub>); 4.6 7 (1 H , d , J - 1 6.1 H<sub>z</sub>); 5.3 4 (1 H , dt , J - 4.2 , 5.5 H<sub>z</sub>); 5.4 4 (1 H , ddd , J -2.9 , 6.5 , 8.9 H<sub>z</sub>); 6.2 5 (1 H , dd , J - 1.2 , 1 6.9 H<sub>z</sub>); 6.7 ~ 6.9 (4 H , m); 7.3 1 (2 H , t , J -7.8 H<sub>z</sub>); 7.5 6 (2 H ,

d . J = 7.8 Hz )

( 1 H . ddd . J - 5.5 .

5.6 . 1 5.1 Hz ) : 3.1 8

MASS(EI法、m/e)520(M+)

## 23年9月118

18、18-ジメナル-15-オキソー2、5、6、7-テトラノル-4-オキサー4、8-1  $\nu$   $\beta$ -m-フエニレンPGI $_2$   $\beta$   $\beta$ -ルエステル、11-ペンソアート(118)

1 1 6

アルゴン雰囲気下で、2 αーペンゾイルオキシ - 1 β-ヒドロキシメチル- 3 m βH . 8 b βH - 2. 3 . 3 m . 8 b - テトラヒドロー 1 H - 5 - シク ロペンタ(b)ペンゾフラニルオキシ酢酸メチル エステル(1.7 g 、4.2 5 mmol)を無水工HF (8 ml) に落かし、挽伴しながら、ビリジン(0.103 ml、1.27 mmol)とトリフルオロ酢酸(0.1 ml、1.25 mmol)を加え、さらに DMSO(2.97 ml、41.8 mmol)及び D.C.C(1.18 g、5.62 mmol)を加え、衰弱で2時間提拌し

次に、アルゴン雰囲気下で、水栗化ナトリウム(60%ミネラルオイルデイスパーツヨン:261

時、8.8 mmol)を無水THF(8 ml)に軽荷し、無水THF(5 ml)に符かした5、5ーツメテル (1.7½, 6.8 mmol) ー2ーオキソーへブナルホスホン関ジメナルを水冷下で摘下し、室温で30分間撹拌した。この反応存在を加え、室温で30分間撹拌した。この反応混合物に酢酸を加えて中和し、戸水で砂板し、水(20 ml)を加え、酢酸エチル(50 ml×2回)で抽出し、酢酸エチル 個を水(20 ml×1回)及び飽和 大塚水(20 ml

×1回)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃 超した。濃粒幾後なカラムタロマトグラフィー(
シリカゲル50g:酢酸エテルノシクロヘキサン、
1/5)で分階精製すると、18,18-ジメテ
ルー15-オキソー2,5,6,7-テトラノル
ー 4-オキサー4,8-インターmーフエニレン
PGI2メテルエステル、11-ベンジアートが得
られた(収量1.96g、3.77mmo1、収率89
%)。この構造は以下のデータにより確認された。
m.p:10&9~10&2℃(再結品再供、酢酸エテルノn-ヘキサン-2/1)

IR(KBr法): 3480.2960.1770,
1710.1630.1490.
1465.1440.1270.
1320.1295.1275.
1250.1220.1200.
1110.1090.1070.

6.2 7 (1 H . d d . J =

1.2 . 1 5.9 Hz ); 6.7 ~

6.9 (4 H . m); 7.3 1

(2 H . t . J = 7.8 Hz);

7.4 ~ 7.7 (3 H . m)

MASS (EI法、m/e):520 (M<sup>+</sup>) 元素分析値

	計算値 (C <sub>31</sub> H <sub>36</sub> O <sub>7</sub> として)	突測值
C (%)	7 1.5 2	7 1, 5 4
H (%)	6.9 7	6. 9 7

## **参考例117**

特開昭 62-265279 (130) 915.905.850.845. 780.750.715.690

LLI

アルゴン雰囲気下で、2 αーペンソイルオキシー1 月-ヒドロキンメテルー3 & βH . 8 b βH - 2 .
3 . 3 a . 8 b - ナトラヒドロー1 日 - 5 - シタロペンタ(b) ペンソフラニルオキシー酢酸メテルエステル(1.8 g . 4.6 2 mmol) を無水THF(9 ¾) に答かし、提件しながらビリジン(0.1 1 ¾、1.3 6 mmol) とトリフルオロ酢酸(0.10 2 ¼、1.2 7 mmol) を加え、さらにDM80(3 1 5 ¼、4 4.3 mmol) 及びD.C.C(1.2 3 g 、5.9 6 mmol) を加え、窓通で 2.5 時間存役した。

次に、アルゴン雰囲気下で、水業化ナトリウェ ( 6 0 % - ミネラルオイルディスパージョン:

特開昭62-265279 (131)

3 2 5 mg、 & 1 4 mmol ) Y無水THF(9 m6) に懸濁し、洪水THF(5 M)に溶かした3ーメ ナルー2-☆やソーヘブナルホスホン酸ジメチル (1.92g、8.1 é mmol)を富温で消下し、 30分間撹拌した。この反応溶液に、氷冷下で、 上記で合成したアルデヒドエステルの反応混合物 を加え、30分間室傷で提拌した。この反応混合 物に酢酸を加えて中和し、戸通した。戸放を濃縮 し、水(20g)を加え、酢酸エチル(60gk× 3回)で抽出し、ついで酢酸エチル層を水(20 W×1回)および飽和食塩水(20W×1回)で 沈い、無水説酸ナトリウムで乾燥後盛館した。後 縮幾後をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル :酢酸エチルノシクロヘキサン。1/5)にかけ て剛生成物と過剰のワーズワース試薬を分離し、 さらにメルク社ローパーカラム(シリカゲル:酢 限エチルノシクロヘキサン。1/6)で分離精製 すると、16-メチル-15-オキソー2.5.

> 2.8~2.5 (1H.m): 2.6~2.8 (2 H . m): 3.1 ~ 3.2 ( 1 H . m ) : 3.7 5 ( 3 H . . ) ; 3.88 ( 1 H . d d . J = 4.6 , 8.5 H2): 4.84(1H, d. J -1 8.4 Hz); 4.6 8 (1 H. d , J - 1 8.4 Hz ) : 5.3 5 (1H,q,J-4.9Hz): 6.3 4 ( 1 H , d , J = 1 5.6 7.3 1 ( 2 H , t , J = 7.1 Hz); 7.4 8 ( 1 H , t , J = 7.1 Hz): 7.5 7 (2 H , d , J = 7.1 Hz

MASS(EI法, m/e):506(M+) **参考例118** 

(17S)-17-17-15-15-1-1-1

8,7ーナトラノルー4ーオキサー4.8ーイン メーローフエニレンPGI2メナルエスナル。II ーペングアートが得られた(収量1.718。3.3 8 mmol、収率 7 4.8%)。この構造は以下のデー メにより従認された。

IR(寂談法):2960,2920,2850. 1750,1710,1660. 1620, 1800, 1480, 1450,1370,1310. 1270.1210.1185. 1110.1060.1050. 1020.970.845,750. 7 1 0 cm 1

NMR(400MHz.CDC11.8): 0.87(8H. t , J = 6.8 H2 ) ; 1.1 0 (3H.d.J-6.8Hz): 1.1~1.4 (5 H . m): 1.6 ~ 1.7 ( 1 H , m ) :

5,6,7-ナトラノルーィーオキサーィ,8 ーインターm-フエニレンPGI。メテルエステ ル、11-ペングアート(118)

アルゴン気流下、20-ペンソイルオキシー18 Hz):6.7~7.0(4日,m): -ヒドロキシメナル-3m月日,8b月日-2,3, 3 4 . 8 b - ナトラヒドロー 1 H - 5 - ックロペ ンタ[b]ペンゾフラニルオキシ酢還メナル ( 3.6 8. 9.0 9 mmol) **北無水THF**(21元) に辞か し、無水 DM S O ( 6.7 5 2 ml ) 、無水 ピリ ジン (0.234 ml、289 mmol)、無水トリフルオロ 昨職(0.218#4, 2.83 mmel)、およびD.C.C (2.9 4 8, 1 4.2 5 mmol) を加え、直温で3時

# 特開昭62-265279 (132)

間接押した。

次に水量化ナトリウム(80%ミネラルオイル ディスパーリョン: 5 7 6 時、13.82 mmol)を 無水THF(10㎡)に懸濁し、氷冷下撹拌して いる中へ4(8) - メチルーミーオキソーへブチル ホスホン酸ジメチル( 3.2 g。 1 4.4 1 mmol)を 無水THF(10m)に静かして加え、裏温で 3 0 分間撹拌した。この反応混合物を再び氷冷し、 上記で合成したアルデヒドエステルを加え、その まま20分間提拌した。この反応復合物を酢酸で 中和し、折出した沈毅を許別し、严权を躊躇した。 得られた油状物をカラムクロマトグラフィー(シ リカゲル:酢酸エテルノシクロヘキサン=1/8) で精製すると17(8)ーメチル-15ーオキソ - 2 、 5 。 6 、 7 - ナトラノルー 4 - オキサー 4 . B - インターmーフエニレンPGI2メナル エステル、11-ペンソアート(3.598、7.08 mmol)が77%の収率で得られた。この構造は

7.1 0 ~ 7.7 0 (8 H , m)

MASS(EI性、m/e):507(M<sup>+</sup>) 参考例119

(178)-1?-メナル-15-オキソー
20s-ホモー2,5,6,7-ナトラノルー4
-オキサー4,8-インターm-フエニレンPGI<sub>2</sub>
メナルエスナル,11-ペンゾアート(119)

3 α - ペンゾイルオウシー 1 月 - ヒドロキシメ テルー 3 m 月 H 、 8 b 月 H - z 、 3 、 3 m 、 8 b -ナトラヒドロー 1 H - S - シクロペンタ [ b ] ペ ンゾフラニルオヤン酢酸メチル ( 3.2 0 g , 8.0 4 mmol ) を無水THF(4.0 m/ ) に浴かし、アルゴ 以下のデータより音認した。

NMR (90MHs, CDC1<sub>3</sub>, 8): 0.90 (6H, m); 1.25 (4H, m); 2.00~3.00 (5H, m); 3.78 (3H, a); 3.85 (1H, m); 4.65 (2H, a); 5.26 (2H, m); 6.25 (1H, dd, J-1.1, 16.0 Hz); 6.75 (2H, m);

ン下で、この密液に無水DMSO(5.70 ml, 80.4 mmol)、無水ビリジン(0.20 ml, 2.49 mmol)、トリフルオロ酢酸(0.17 ml, 2.25 mmol)、D.C.C.(2.49 g, 12.1 mmol)を加え、盆盆で3時間推移した。

# 待開昭62-265279 (133)

で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮

後、残液をカラムクロマトグラフィー(シリカゲ
ル: 肺酸エナルノシクロヘキサン=1 / 8 ~ 1 / 4)
で精製すると、油状の(178)-17-メナルー
15-オキソー208-ホモー2,5.8,7テトラノルー4-オキサー4,8-1ンターmー
フエニレンPGI2メナルエステル,11-ペンソ
アート(3.948,7.58mmol)が94.2%の
収率で得られた。この構造は以下のデータにより

限認した。

IR(液版法):3030,2970,2940.

2870,1770,1720,
1670,1620,1490,
1470,1380,1320,
1280,1220,1200,
1120,1080,1060,
1030,980,860,

d-2α-アセトキシー1月-ヒドロキシメチル-3a月H、8b月H-2、3、3a、8b-テトラヒドロー1H-5-シクロペンタ(b)ペンソフラニルオキシ酢酸メチル(700g, 2.08 mmol)を無水THF(5 x6)に径かし、アルゴン下で、無水DMSO(1.48 x6、20.8 mmol)、無水ビリジン(0.05 x6, 0.62 mmol)、トリフルオロ酢酸(0.05 x6, 0.62 mmol)、D.C.C(644 x9, 3.12 mmol)を加え、電温で2時間微拝した。

一方、別のフラスコでアルゴン下、水気化ナト リウム ( 6 0 % ミネラルオイルディスパージョン; NMR(90MHz, CDCl<sub>3</sub>, 8): 0.7~1.5 (12H, m): 1.8~2.8 (5H, m): 3.0~3.4 (1H, m): 3.74(3H, s): 3.88(1H, dd, J-4.4, 8.6Hz): 4.65 (2H, s): 5.2~5.6 (2H, m): 6.24(1H, dd, J-1.1, 15.8Hz): 5.6~7.0(4H, m): 7.15~7.7(5H, m)

MASS(EI法, m/e):520(M+)

#### **参考例120**

1 2 0 吗、 3.1 2 mmol) を無水THF(3 ml) に懸得させてこの中に無水でHF(3g)に弱か した 2 ーオキソーへブチルホスホン酸ジメチル ( 5 9 2 号、 3.1 2 mmol)を加え、重温で 3 0 分間操控した。この中へ、上記で作成したアルデ ヒドエステルの反応は合物の上型を注射器でとり 加えた。更に残盗を無水THF(2配×4)で洗 浄して加え、宣温で3 0 分間提拌した。この反応 设合物に酢酸を加えて中和し、戸過した。戸線を 微縮し、水(10m)を加え、酢酸エチル(30 md×2)で抽出し、水(10ml)、飽和食塩水 (10 軒)で洗い、無水弦盥ナトリウムで乾燥袋 盗縮した。得られた油状物をカラムクロマトグラ フィー(シリカゲル:酢酸エチルノシクロヘキサ ン,1/β)で分別精製すると、無色油状物のα - 1 5 - オキソー 2 , 5 , 6 , 7 - テトラノルー 4 ーオキサー4 , 8 ーインターm ーフエニレン PGI2メナルエステル、しょーアセタート

特開昭 62-265279 (134)

(813号, 1.89 mmol)が収率90.9%で得 られた。この構造は以下のデータにより確認した。 旋光度: [a]<sup>20</sup> =+9 50 2 (c=0.730、メタ ノール)

IR(核膜法):2968,2940,2880, 1760.1740.1695. 1675,1630,1595, 1490.1465,1440, 1375,1295,1240. 1190,1115,1060, 985,950,850,860, 8 2 0 cm-1

NMR ( 4 0 0 MHz , CDC1 , 8 ) : 0.9 1

(3H, t, J = 6.8 Hz); 1,2 4 ~ 1,3 3 ( 4 H , m ); 1.61~1.59(2H.m); 1.81 (3H.s); 2.19~

2.2 5 (1 H, m); 2.5 6

(3H, t, J = 7.5 Hz): 2.5 9 ~ 2.6 6 ( 1 H . m ) : 2.9 6 ( 1 H , q , J = 6, 5 Hs): 3.71(1H,dd. J - 6.3 , 8.8 Hz ) ; 3.7 9 [3H.s]; 4.71(1H, d , J = 1 6.1 Hg ) : 4.7 4 (1H,d,J-16.1Hz): 5.0 1 ( I H , q , J = 6, 2 Hz): 5.30~5.35(1H. m): 6.19(1H.dd. J = 1.0 , 1 5.8 Hg); 6.7 2 ~ 6.7 8 ( 4 H . m )

MASS(EI法。m/。):430(M+) **参考例121** 

> d-16,16-ジメテル-15-オキソー  $4\ ,\ 8-4\nu \textit{f}-m-7 \texttt{x} = \nu \nu \text{PG } I_2 \textit{f} + \nu$

エステル,11-アセタート(121)

d-20-アセトキシー18-ヒドロキシメデ ル- 3 a β H , 8 b β H - 2 , 5 , 3 a , 8 b - 7 トラヒドロー1日-8-シクロペンタ[5]ペン ゾフラニルオヤシ酢酸メナル(700啊。 2.0 8 mmol)を無水THF(5虻)に部かし、アルゴ ン下で、無水DMSO(1.48 mf, 20.8 mmol)。 無水ビリジン(0.0 5 m/, 0.6 2 mmol)トリフル オロ酢酸 ( 0,0 5 mf, 0.6 2 mmol ) 、D.C.C (644円、3.12 mmol)を加え、室温で2時 間提件した。

一方、別のフラスコでアルゴン下、水氣化ナト

リウム(60%ミネラルオイルディスパージョン; 1 2 0 号, 3.1 2 mmol) 全無水THF(5 ml) K 懸摘させてこの中に、無水THF( B ssf )に溶か したる。るージメチルー2ーオキソーへブチルホ スポン酸ジメチル(780号, 3.1 2 mmol)を加 え、室屋で30分間撹拌した。この中へ、上記で 作成したアルデヒドエスナルの反応複合物の上登 を注射器でとり加えた。更に残骸を無水でHP (224×4)で洗浄して加え、宝温で30分間接 拌した。この反応進合物に酢酸を加えて中和し。 ア退した。 严ੱ放を改縮し、水(1026)を加え、 酢酸エチル(30 N×2)で抽出し、水(10 N)、 - 急和食塩水(10%)で洗い、無水洗酸ナトリウ ▲で乾燥後藤線した。得られた油状物をカラムク ロマトグラフィー(シリカゲル:酢酸エナルノシ クロヘキサン=1/9)で分別精製すると、無色 油状物のα-1 は、1 6-ジメナル-1 5-オキ ソー2、5、6、7ーテトラノルー4ーオキサー

特開昭62-265279 (135)

4 · 8 · インタ・m · フェニレンPG I 2 メチルエステル, '1 1 · アセタート ( 8 0 2 時, 1.3 1 mmol ) が収率 6 3 % で得られた。この構造は以下のデータにより強認した。

旋光度: [α]<sup>20</sup>-+97.97\* (c-as90, メタノール)

IR(KBr): 2960,2940,2860,
1760,1735,1890,
1820,1480,1460,
1440,1370,1290,
1235,1190,1115,
1095,1050,990,
945.845,770,730

NMR (400MHz, CDC1<sub>3</sub>, 8): 0.89
(3H, t, J = 7.3 Hz):
1.13(6H, 8)1.15~
1.18(2H, m): 1.20~

1.3 3 (2 H . m ); 1.5 1 ~ 1.5 5 ( 2 H , m ) ; 1.6 1 (3H, s); 2.20(1H, ddd, J-3.4, 6.3, 1 4.8 Hs); 2.6 8 (1 H. dt, J = 6.8, 1 4.8 Hz); 2.9 7 ( I H , q , J - 6.3 Hz); 3.68 (1H, dd, J - 6.3 , x.3 Hz ) : 3.7 9 (3H. s): 4.71(1H. d , J-1 6.3 Hz ) : 4.7 4 (1 H . d . J - 1 6.3 Hz): 4.9 8 ( 1 H , q , J - 6.3 Ha): 5.2 9 ~ 8.3 4 (1 H, m): 6.5 8 (1H, J-1 5.1 Hg ) ; 6.7 2 ~ 6.8 5 (4H;m)

1.18(2H,m):1.20~ MASS(EI法, m/e):458(M<sup>+</sup>)

# 参考例 122

15-シクロペンテル-15-オキソ-2,5.6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インターエーフエニレンPGI2 メテルエステル,11-ペンプアート(122)

アルゴン気液下、2 α-ペンゾイルオキシー 1 β-ヒドロキシメテル-3aβH.8bβH-2,3. 3 a,8 b-テトラヒドロ-1 H-5 - シクロペンタ(b)ペンプフラニルオキシ酢のメチルエステル(1.908,4.77 mmol) を無水THF (10 ml) に溶かし、無水 D M S O (4.0 ml, 5 6.7 mmol), 無水ピリジン(0.1 2 ml, 1.4 8 mmol), 無水トリフルオロ酢酸(0.2 0 ml, 2.6 0 mmol), および D C C (1.8 0 g, 8.7 2 mmol) を加えて、アルゴン下室温で2時間撹拌した。

次に水素化ナリリウム(60%ミネラルオイルデイスパージョン; 0.3 8 8 , 9.5 4 mmol)を無水THP(5吨)に懸倒し、2 - シクロペンチル・2 - オキソエチルホスホン酸ジメチルエステル(1.5 8 8 , 7.1 6 mmol)を無水THF(11 吨)に溶かした溶液をアルゴン下水冷下で加え、上記で作数したアルデヒドエステルの反応混合物、上記で作数したアルデヒドエステルの反応混合物、上記で作数したアルデヒリ加えた。 更に機造を無水THP(5吨)で3回洗浄して加え、氷冷下で5分間、 強温で1時間単撹拌した。 反応混合物に針砂を加え、 沈波をろ過した。 ろ液に水(10㎡)を加え、 阶酸エチル(30㎡×4)で抽出し、ついで酢酸エチル層を飽和食塩水(100㎡)で洗

特開昭62-265279 (138)

い、無水銀酸ナトリウムで乾燥を最越した。その 残液からカラムクロマトグラフィー(シリカゲル ; 酢酸エテル/シクロヘキサン=1/1)を用い て削生成物を除去した。この値状物をカラムクロ マトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エテル/シク ロヘキサン=1/3)で分解精製すると、純粋な 15-シクロペンテルー15-オキソー2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノルー 4-オキサー4。8-インターm-フエニレン PGI。メテルエステル・11-ペンプアート (1878,3.81 mmos) が79.9%の収率 で得られた。この構造は以下のデータにより確認 した。

m.p. 116~117.5℃(酢酸エナルとシタロヘキサンから再納品、無色針状紡品) IR(K8r法):

> 3050.2940,2860,1763,1695, 1619.1595.1485,1460.1435.

アルゴン気流下、2 α - ペンダイルオキシ-1

β-ヒドロキシメナル-3 α β H, 8 b β H-2, 3。
3 α . 8 b - テトラヒドロ-1 H-5 - シクロペ
ンタ(b) ペングフラニルオキン酢酸メナルエス
アル(2.0 0 g, 5.0 3 mmol) を無水下HF
(10 ul) に溶かし、無水 D M S O(40 ul, 8
5 6.7 mmol), 無水ピリシン(0.1 2 ul, 1.4 8
mmol), 無水トリフルオロ酢酸(0.2 3 ul,
2.8 6 mmol) および D C C(1.7 4 g, 8.4 3
mmol) を加えてアルゴン下銀温で1時間半撹拌

1388,1368,1313,1292,1268,1240,
1213,1193,1149,1107,1065,1050,
1035,1020,1003,990,955,918,880,
840,747,705,670,603cm<sup>-1</sup>

NMR(100MH2, CDC13,8):

1.43-2.05(8H,m);2.21-3.32(4H,m);3.63-4.00(4H,m);4.65(2H,s);5.20-5.59(2H,m);6.30(1H,d, J-16.72Hz);6.62-7.00(4H,m);7.12-7.69(5H,m)

MASS: (EI法, m/e):490(M+)

## 参考例 123

15-シタロヘキシル-15-オキソ-2,5.6,7,16.17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-エ-フエエレンPGI<sub>2</sub>メテルエステル、11-ペンテアート(123)

した。 反応36分的に氷冷下炭酸カルシウム 1.50g、15.0 mmo1) を加えた。

次に水準化ナトリウム(60%ミネラルオイル デイスパージョン: 0.329, 8.00 mmc4) を 無水THF(5叫)に騒倒し、2-シクロヘキシ ルー2・オキソエテルホスホン皮ジメテルエステ ル(1.41 g.6.0 2 nmol) を無水THF(14 ゴ)に海かした海波を、アルゴン下氷冷下で加え、 上記で作製したアルデヒドエステルの反応混合物 の上産み放を注射器でとり加えた。更に残骸を無 水THF(5以)で3回洗炉し、その上位みを加 え、氷冷下で1時間、貧風で1時間撹拌した。反 応混合物に酢酸を加え、沈澱をろ通した。ろ液に 水(10%)を加え、酢肉エチル(30 M×4) で抽出し、ついで酢酸エテル層を水(50 al)、 飽和食塩水(100%)で洗い、無水健設ナトリ クムで乾燥後、潴縮した。その残盗からカラムク ロマトグラフイー(シリカゲル:酢はエチル/シ

特開昭62-265279 (137)

クロへキサン・1/5)を用いて剛生成物を除去した。との油状物をカラムクロマトグラフィー(ジリカゲル、酢酸エチル/ンクロヘキサン=1/5)で分解消費すると、純粋な15-シクロヘキンル・15-オキソ・2.5.6.7.16.17.18.19.20-ノナノル・4-オキサー4.8-インタ・ローフエニレンPGInメチルエステル・11-ペングアート(1.749.3.45 mmoll)の168.6%の収率で得られた。との調査は以下のデータにより確認した。

m.p. 69~110℃ (前端エチル/n-ヘキ サンから再時点、無色針状結晶)

## IR(K8r 法):

2930.2855.1773.1705.1693.1618. 1598.1485.1460.1438.1372.1318. 1294.1275.1262.1220.1199.1147. 1110.1067.1045.1025. 997. 947. 917. 912. 847. 782. 754.715cm<sup>-1</sup>

アルゴン気流下2 α-ペンゲイルオキシー1月 ヒドロキンメテル-3 a 月 H , 8 b 月 H - 2 , 3 , 3 a , 8 b - テトラヒドロー1 H - 5 - シク ロペンタ(b) ペンゲフラニルオキシ酢酸メテル エステル(1.8670g, 4.69 mmol) を無水 THF(15 ml) に溶かし、無水DMSO(5 ml)。 無水ピリジン(0.44 ml, 5.36 mmol) . 無水ト リフルオロ酢酸(0.28 ml, 3.75 mmol) およ び D. C. C (1.45 g , 7.03 mmol) を加えて 室盃で30分間撹拌した。反応混合物に氷冷下炭 酸カルシウム(2.35 g) を加えて30分間撹拌 した。

次に水素化ナトリウム(60%ミネラルオイル デイスパージョン; 0.23 g.5.70 cmol) を 無水THF(10 nl)に融価し、3 - シクロペン ナル-2 - オキソプロピルホスホン銀ジメテル (1.76 g.7.51 mmol) を 無水THF(6 nl) に辞かした 溶液を、 氷冷下で加え、アルゴン気流 NMR(100MHz, CDC13,8):

1.00-2.05(11H,m),2.23-2.84(3H,m),3.07-3.62(1H,m),3.65-4.00(4H,m),4.65(2H,s),5.20-5.60(2H,m),6.32(1H,d,J=16.16Hz),6.64-7.00
(4H.m),7.13-7.65(5H,m)

MASS(EI 法,m/e):504(M<sup>+</sup>)

## 参考例 124

1 6 - シクロペンナル - 1 5 - オキソ - 2 . 5, 6 , 7 , 1 7 , 1 8 . 1 9 , 2 0 - オクタノル -4 - オキサ - 4 . 8 - インタ - m - フエニレン P G I , メナルエステル . 1 1 - ペンゲアート ( 1 2 4 )

下30分間撹拌した。ととに上記で合成したアル アヒドエステルの反応混合物の上型み液を注射器 でとり加えた。さらに残盗を無水THF(5私× 4)で洗浄し、その上澄み液を加えて室風で1時 間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム 水溶液(50 M)を加え、酢酸エチル(50 M× 3)で抽出した。有機層をあわせて水(100元) **怠和食塩水(100%)で洗い、無水低塩ナトリ** ウムで乾燥した後濃縮した。その残渣をカラムク ロマトグラフィー(シリカゲル:酢酸エチル/シ クロへキサン・1/2)によつて精製すると無色 油状物の16-シクロペンチル-15-オキソー 2,5,6,7,17,18,19,20-19 タノル- 4 - オキサ・ 4 , 8 - インタ・ m - フェ ニレンPGIョメナルエステル、11-ペンテア - 1 ( 1.8 5 9 7 8 . 3.6 9 mmos) \$1 7 8.7 % の収率で得られた。との構造は以下のデータより 確認した。

#### IR(液膜法):

3060.2940.2850.1757.1712.1620.
1480.1445.1364.1315.1270.1212.
1185.1108.1064.1020. 976, 844.
710cm<sup>-1</sup>

## NMR(100MHz,CDC15,3):

0.85-2.05(9H,m),2.05-2.94(4H,m),
3.04-3.32(1H,m),3.75(3H,e),3.754.00(1H,m),4.66(2H,e),5.20-5.58
(2H,m),6.10-6.40(1H,m),6.62-6.96
(4H,m),7.15-7.69(5H,m)

MASS(EI法,m/e):504(M+)

#### **超考例 125**

1 6 - シクロヘキシル - 1 5 - オキソ - 2 , 5, 6 , 7 , 1 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - オクタノル -4 - オキサ - 4 , 8 - インターローフエニレン P G I \*メテルエステル , 1 1 - ペンゲアート (125)

#### した。

次に水器化ナトリウム(60%ミネラルオイル デイスパージョン; 0.2 4 8 . 6.2 6 mmol) を 紙水THF(10%)に勝撥し、3-シクロヘキ シルー2-オキソープロピルホスホン酸ジメテル ( 1.829; 7.35 mmol) を無水THP(9ml) に群かした群液を加えて氷椅下30分間撹拌した。 そとへ上記で合成したアルデヒドエステルの反応 弘合物の上位み根を注射器でとり加えた。 さらに 投資を無水丁HF(5 ml×3)で洗浄し、その上 母み被も加え園園で3.5時間提押した。反応進合 物に飲和均化アンモニウム水酢液(50g)を加 え、酢酸エチル(40NL×3)で抽出した。有機 間をあわせて水(100 W)、約和食塩水(100 W) で洗い、無水碗筒ナトリウムで乾燥した後砂箱し た。その役所をカラムクロマトグラフィー(シリ カゲル:酢酸エチル/シクロヘキサンー1/2)。 で精製すると16-シクロへキシル-15-オギ

125 0 COOM•

アルゴン気流下 2 α - ペンゲイルオキシ- 1 β
- ヒドロキシメテル - 3 a β H . 8 b β H - 2 .
3 , 3 e , 8 b - テトラヒドロ - 1 H - 5 - シクロペンタ(b)ペンゲフラユルオキン酢酸メテルエステル(1.9 4 9 7 %, 4.9 0 mmos) を輸水THP(15 ml)に密かし、無水DMSO(5 ml).
無水ピリジン(0.4 6 ml, 5.6 9 mmos)、無水トリフルオロ酢酸(0.2 5 ml, 3.2 5 mmos) 及びD.C.C (1.5 1 β, 7.3 2 mmos) を加えて
遠望で30分間撹拌した。反応混合物に氷冷下炭酸カルシウム(2.4 5 8)を加えて30分間撹拌

ソー2,5,6,7,17,18,19,20-オクタノル-4-オキサ-4,8-インターm-フエニレンPGI,メテルエステル、II-ペン プアート(161078,3.11 mmol)が収率 63.6%で得られた。この構造は以下のデータに より確認した。

#### IR(液 填 法):

2920.2840.1755.1722.1660.1615.
1595.1475.1440.1368.1312.1267,
1212.1185.1108.1062.1020. 975,
938. 845. 755.710 cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHs.CDC15.8):

0.85-1.90(11H,m).2.00-2.80(4H,m),
3.02-3.30(1H,m).3.75(3H,s),3.803.95(1H,m).4.66(2H,s).5.23-5.60
(2H,m).6.23(1H.dd.J-0.90.15.8Hs),
6.65-6.95(4H,m).7.28-7.65(5H,m)

MASS(EI法,m/e):518(M<sup>+</sup>)

## 参考例 126

17-シクロヘキシル-15-オキソ-2.5, 6.7,18,19,20-ヘプタノル-4-オ キサ-4.8-インタ-ロ-フエニレンPGI。 メチルエステル、11-ペングアート(126)

アルゴン気流下、2α-ペンゲイルオキシ-1 β-ヒドロキシメチル-3αβH.8bβH-2. 3.3α.8b-アトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ(b)ペンゲフラムルオキシ酢酸メチルエステル(1.8159g,4.56mmol) を無水 THF(10nl)に溶かし、無水ピリシン(037

エチル(50,40,30 xx)で抽出した。有機 耐を合わせて水(100 xx)、競和食塩水(100 xx)で洗い、無水量酸ナトリウム(40 g)で乾燥した。 供養をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル;酢酸エチル/シクロヘキサン・1/4)によつて精製すると17-シクロヘキシル・15-オキソー2,5,6,7,18,19,20-ヘナタノル・4-オキサー4,8-インターローフエニレンPGIgメチルエステル。11-ペンザアート(205378,386 mmos)が 85%の収率で得られた。とれを酵母エチル/シクロヘキサン(1:1)から再読品すると無色針状私が得られた。この構造は以下のデータより確認した。

m.p. 79 - 79.5℃

IR(KBr 法);

3060,2910,2850,1755,1715,1683 1620. 1593,1481,1443,1368,1319,1271,1210, M. 4.56 mmol)、無水DM60(5 M),トリフルオロ酢酸(0.18 M. 2.28 mmol)を加え、さらにDCC(1.41g,6.84 mmol)を加えて室盤で1時間30分提拌した。反応迄合物に炭酸カルシウム(1.48g,1482 mmol)を加え、20分間撹拌して放催しておく。

次に水業化ナトリウム(60%ミネタルオイルデイスパージョン:273.6%,6.84 mmol)を20 mlの無水でHFに懸揺し、4・シクロヘキシル・2・オキソ・プチルホスホン酸ジメチル(1.57%,6.84 mmol)を5 mlの無水でHFに翻出した5 mlの無水でHFに部かして加え、アルゴン気流下室風で30分間撹拌した。この反応傷合物に、上記で作製したアルデエステルの反応傷合物に、上記で作製したアルデエステルの反応傷合物の上離み液を冷却で注射器で取り加えた。残液を無水でHF(10 ml × 2.5 ml)で洗い、更にその上心み液も加えて、反応能合物を氷冷下で10分間撹拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液(70 ml)を加えて酢粉

1184,1113,1065,1045,1022 970. 890. 844. 718 cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHz,CDC1a.8):

0.82-0.96(2H,m).1.13-1.30(4H,m).
1.49-1.74(7H,m).2.33-2.45(1H,m)2.54
-2.50(2H,m).2.62-2.69(1H,m).3.173.23(1H,m),3.75(3H,s).3.86-3.90
(1H,m),4.64(1H,d,J=16.6Hz).4.69
(1H,d,J=16.6Hz).5.32-5.38(1H,m).
5.43-5.49(1H,m),6.25(1H,d,J=16.1Hz).
6.74-6.84(4H,m),7.30-7.34(2H,m).

7.48-7.52(1H,m),7.56-7.58(1H,m)

MASS(EI法 . m/•): 532(M+)

(以下介白)

## 特開昭62-265279 (140)

## 40 7 例 1 2 7

1 6 - シクロヘキシル - 1 6 - メテル - 1 5 - オ ヤソ - 2 , 5 , 6 , 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - ヘプタノ ル - 4 - オキサ - 4 , 8 - インタ - m - フエニレンPGI<sub>2</sub> メテルエステル , 1 1 - アセタート ( 127 )

アルゴン気焼下。2α-アセトキシ-1β-ヒ ドロキシメテル-3αβH,8bβH-2,3, 3α,8b-テトラヒドロ-1H-5-シタロペ ンタ[b]ペンソフラニルオキシ酢酸メテルエステ ル(1.21648,3.62mmo4)を無水THP(15 w)に移かし、須次ピリシン(0.29w,3.62

酢酸エテル(30㎡×3)で抽出した。有機層を合わせて、水(100㎡)、処和食塩水(100㎡)、処和食塩水(100㎡)で洗い、無水保度ナトリウム(30g)で乾燥した後、浸漉した。残渣をカラムタロマトクラフイー(シリカゲル、酢酸エテル/シタロヘキサン=1:3)によつて精製すると、無色値状物の16-シクロヘウシル-16-メテル-15-ネキソ-2,5,6,7,18,19,20-ヘアタノル-4-オウサー4,8-インターローフエニレンPGI2メテルエステル,11-アセタートで得られた。との構造は以下のアータより確認した。

## IR(被膜法):

2920,2850,1754,1732,1682,1620, 1591,1480,1459,1363,1290,1233, 1184,1108,1055,992,943,885, 844,764,731,701 cm<sup>-1</sup> mme 2 )、無水 DMSO (5 ml)、トリフルオロ酢酸(0.14 ml, 1.81 mme 2)を加え、さらにD.C.C.(1.128,5.43 mme 2)を加えて放置で1時間提择した。反応混合物に炭酸カルシウム(1.188,11.77 mme 2)を加え、20分間提择して放置しておいた。

次に水素化ナトリウム(60gミネラルオイル
アイスパージョン;180啊,4.5 mmol)を
20 mlの無水 THFに懸掃し、3-シタロヘキシル
-3-メテル-2-オキソープテルホスホン酸ジ
メテル(1.2424g,4.5 mmol)を5 mlの無
水 THFに持かして加え、アルゴン気流下重温で
30分間提拌した。この反応混合物に、上記で作
殴したアルデヒドエステルの反応混合物の上登み
液を氷冷下注射器で取り加えた。残渣を無水 THF
(10 ml,8 ml×2)で洗いその上登み液も加え
て反応混合物を氷冷下で15分間提拌した後、飽
和塩化アンモニウム水溶液(40 ml)を加えて、

NMR (100 MHz, CDC4, , #): 0.81~1.95 (11H, m), 1.06(6H, s), 1.82(3H, s), 2.05~2.35(1H, m), 2.51~3.09(2H, m), 3.56~3.81(1H, m), 3.79(3H, s), 4.73 (2H, s), 4.99(1H, q, J=5.38Hz), 5.17~ 5.44(1H, m), 6.47~6.98(5H, m)

MASS (EI法, m/e):484 (M<sup>+</sup>)

## 参考例128

1 7 - シクロヘキシル - 1 6 , 1 6 - ジメテル - 1 5 - オキソ - 2 , 5 , 6 , 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - ヘアタノル - 4 - オキサ - 4 , 8 - インターローフエニレン PGI<sub>2</sub> メテルエステル、1 1 - アセタート ( 128 )

特別的62-265279 (141)

アルゴン気流下、20-アセトキシ-18-ヒ **Рロキシメナル-3 m β H , 8 b β H - 2 , 3 ,** 3 a . 8 b - テトラヒドロ - 1 H - 5 - シクロペ ンタ(b) ペンソフラニルオキシ酢酸メチルエステ ル(1.20g, 3.57 mmol)を無水THF(10 私) K 番かし、無水 DMSO (5.0 N, 70.8 mmod ),無水ピリシン(0.3 mmod)。 無水トリフルオロ酢酸 ( 0.1 4 ml 。1.79 mmo L) ⇒ Lび DCC ( 1.1 0 g , 5.3 6 mmol )を0 でで 加えて、盆温で1時間提押した。

次に水果化ナトリウム(60gミネラルオイル デイスページョン、 0.248, 6.00 mmol)を 無水 THP(5 M)に懸濁させ、4 - シクロヘキシ ルー3,3-ジメナル-2-オキソプチルホスホ ン酸ジメナル( 1.7 6 g , 8.0 7 namol )を無水 THP(9點)に溶かした溶液をアルゴン気流下の でで加え、宜盛で45分間批拌した。とれて、上

記で作製したアルデヒドエステルの反応混合物を

IR(液糖法):

2920.2845,1733,1683,1618,1590,1483, 1455, 1367, 1278, 1238, 1193, 1158, 1111, 1083,1058,1028, 995, 979, 940, 910, 845, 775, 758, 728, 685, 609 cm-1 NMR ( 1 0 0 MHz , CDC $\ell_{3}$  ,  $\delta$  ) :

0.60~1.74(19H,m),1.81(3H,s), 2.1 2~2.34 (1H,m), 2.49~3.10 (2H,m), 3.55~3.72(1H,m),3.79(3H, a), 4.73(2H, m), 4.86~5.13(1H, m), 5.13~5.45 (1H,m), 6.48~7.00 (5H,m)

MASS (EI法, m/·):498 (M+)

参考例129

15-オキソ-15-フエニル-2,5,6,7, 16,17,18,19,20-/ナノル-4-オキサー4,8-インターm~フエニレン PGI 2 メテルエステル , 1 1 - ペンソアート ( 129 )

注射器でとつて加えた。更に残迹を無水 THP (5 以)で3回洗浄して加え、煮温で1時間20分換 押した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶 液(10%)を加え、酢酸エチル(50%×4) で抽出し、ついで酢酸エチル潜を水(50g)シ よび飽和食塩水(50點)で洗い、無水硫酸ナト リウムで乾燥後、濃縮した。その残渣から、カラ ムクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エナル/ シクロへキサンロ1:2)を用いて副生成物を除 去した。この油状物をカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル; 昨歳エチルノシクロヘキサン=1: 4 )で分離精製し、純粋な17-シクロペキシル - 16,16-ジメナル-15-オキソー2,5, 6 . 7 . 1 8 . 1 9 . 2 0 -ヘアタノルー4 - オ キサー4 .8 -インターm - フエニレン PGI, メ ナルエステル・11 - アセタートが9338の収 本で待られた。この構造は以下のデータにより確 認した。

2α-ペンソイルオキシ-1β-ヒドロキシメ テルー3×月H,8×月H-2,3,3×,8× - テトラヒドロ・1 H - 5 - シクロペンタ [b] ペ ンプフラニルオキシ酢酸メチル(1.58g,3.97 mmol )を無水 THF (20 M) に脅かし、アルゴ ン下でこの溶液に無水 DMSO ( 2.8 ml , 3 9.7 mmet )、無水ピリジン(0.10 al, 1.2 3 mmol)、 トリフルオロ酢酸(0.09 ml, 1.11 mmoと)、 D.C.C. (1.239,5.96 mmol) を加え、富 温で2時間投搾した。

次にアルゴン雰囲気下で水素化ナトリウム (60

特開昭62-265279 (142)

ダミネラルオイルデイスパージョン、230g, 5.76 mme L )を無水 THF(10 M) に懸濁させ て、この中に2-オキソー2-フエコルエチルホ スホン酸ジメナル(1.3 6 g , 5.9 6 mmol )を 5 型の無水 THFに 器かした 母液を加え、 量温で 3 0 分間投控した。との反応混合核化上記で合成 したアルデヒドの海液を0℃で加え、糞温にもど してから10分間提拌した。得られた反応群液に 即僚を加えて中和し、養籍した。残渣に即酸エテ ル(5044)を加えて炉通し、結晶を酢酸エテル (20M×2)で洗つた。炉液を合わせて、水 (50%)、触和食塩水で洗い、無水硫酸マグネ シウムで乾燥した。漁綻後、残液をカラムクロマ トグラフィー(シリカゲル:酢酸エテル/シクロ ヘキサンニ1:8~1:4)で精製すると、油状 015-x+y-15-y==n-2,5.6, 7,16,17,18,19,20-/ナ/ル-4 - オキサー4,8 - インターm - フエニレン

メチルエステル・11ーペンソアート(130)

アルコン気流下2 α - ペンソイルオキシ-1 β
- ヒドロキシメナル - 3 a β H , 8 b β H - 2 ,
3 , 3 a , 8 b - ナトラヒドロ - 1 H - 5 - シク
ロベンタ(b)ペンソフラエルオキン酢酸メナルエステル(1.8 g , 4.5 2 mmol )を無水 THP(10 al) に静かし、氷冷下投拌している中に無水ピリンン(0.1 1 al , 1.3 6 mmol )、無水トリフルオロ酢酸(0.1 al , 1.3 6 mmol )、無水 DMSO(4 al , 5 6.3 mmol )、DCC(1.8 g , 8.7 2 mmol )を加え図画で3時間投拌した。

PGI<sub>2</sub> メテルエステル , 1 1 - ペンソアート ( 1.7 0 g ) が 8 5.9 g の収率で得られた。との 構造は以下のアータにより確認した。

## IB(波膜法);

3030,2960,2870,1760,1720,1680, 1620,1600,1580,1490,1470,1450, 1380,1320,1280,1220,1200,1120, 1070,1060,1030,1010,980,940, 850,760,720,700,670 cm<sup>-1</sup>

#### NMR (90 MHz , CDCL, 3):

2.3 - 2.9 (2H,m), 3.2 - 3.5 (1H,m), 3.7 5 (3H,

a), 3.9 4 (1H, dd, J=4.2, 8.4 Hz), 4.6 7 (2H,

a), 5.2 - 5.7 (2H, m), 6.5 - 8.1 (15H, m)

MASS (EI法, m/a): 4 9 8 (M<sup>+</sup>)

## 参考例130

1 5 - オキソ - 1 6 - フェエル - 2 , 5 , 6 , 7 , 1 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - オクタノル - 4 -オキサ - 4 , 8 - インタ - m - フェニレン PGI,

次に水素化ナトリウム(60多ミネラルオイル デイスパージョン;312秒 , 7.8 mmo4 )を無 水 THP(5g)に 融濁し、氷冷下提拌している中 へ2-オキソー3-フエニル~プロピルホスホン **竦ジメテル(1.8g, 7.44 mmoL )を無水 THP** (5科) に群かして加え、宣風で30分間授拌し た。との反応混合物を氷で冷却し、上記で合成し たアルデヒドエステルの反応被を加え、そのまま 10分間提押した。その反応混合物を酢酸で中和 し、沈殿を沪通し、酢酸エチルでよく洗浄し、炉 液を合わせて水(30%)、飽和食塩水(30%) で洗い、乾燥後腰離すると 4.2 g の抽状物が得ら れた。との油状物をカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル:酢酸エチル/シクロヘキサンコ 1/9)で分粒精製すると15-オキソ-16-フェニル・2,5,6,7,17,18,19, 20-10111-4-144-4,8-128 - m - フエニレン PGI2 メチルエステル , 1 1 -

# 特開昭62-265279 (143)

ベンソアート (1.78,3.32 mmo 4) が71 が の収率で得られた。との構造は以下のデータにより確認した。

## IR(核製法):

3020.2920.2850.1750.1710.1620. 1600.1485.1450.1440.1310.1265. 1210.1185.1110.1070.1025.965.

#### NMR ( 9 0 MHs , CDCL3 , 8 ):

2.20-3.30(2H,m),3.30(1H,m),3.70
(1H,\*),3.80(1H,m),3.85(2H,\*),
4.65(2H,\*),5.30(2H,m),6.30(1H,d,
J=15.0Hz),6.72(3H,\*),6.85(1H,dd,
J=7.9,15.0Hz),7.10-7.70(10H,m)

MASS (EI法, m/\*);512(M\*)

1 5 - オキソ - 1 7 - フエエル - 2 , 5 , 6 , 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - ヘアタノル - 4 - オキサー

## 宝温で3時間提拌した。

次に水葉化ナトリウム(60多ミネラルオイル アイスパージョン;312刷 , 7.8 mmol )を無 水THF(5×4)に懸潤し、氷冷しながらアルゴン 気欲下撹拌している中へ、2-オキソー4-フエ ニル・ナチルホスホン数ジメチル(1.88,7.0 mmod )を無水 THF(5 kg)に溶かして加え、 30分間室盤で撹拌した。この反応混合物に、上 記で合成したアルデヒドエステル反応液を加え、 氷冷下10分間提拌した後酢酸を加えて出りとし、 折出した枕殿を沪過し、酢酸エチルでよく洗浄し、 沪 放をあわせて、水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥 後後縮した。得られた油状物をカラムクロマトグ **ラフィー(シリカゲル:酢酸エチル/シクロヘキ** サンコ1/9)で分散精製すると、15-オギソ -17-7x=~-2,5,6,7,18,19, 20-ヘプタノルー4-オキサー4,8-インタ - m - フエニレン PGI2 メナルエステル, 11 -

4 , 8 - インターm - フエニレン PGI<sub>2</sub> メテルエステル, 1 1 - ペングアート (1<u>3</u>1)

アルゴン気流下、2 α - ペンゾイルオキシー 1 β - ヒドロキンメテル - 3 a β H , 8 b β H -2 , 3 , 3 a , 8 b - テトラヒドロ - 1 H - 5 -シクロペンタ [b] ペンゾフラニルオキン酢酸メテ ルエステル (1.9 β , 4.8 mmol ) を無水 THF に 潜かし、氷冷下無水ピリンン (0.1 1 ml , 1.3 6 mmol )、トリフルオロ酢酸 (0.1 0 ml , 1.3 0 mmol )、無水 DMSO (3.9 5 ml , 5 5.6 mmol) 及び D.C.C. (1.7 β , 8.2 4 mmol ) を加え、

ペンプアート(228,42 mmsoL)が885の 収率で得られた。この構造は以下のデータにより 確認した。

#### IR(液膜法):

3025,2930,2850,1760,1715,1675,
1620,1600,1485,1450,1370,1315,
1270,1215,1190,1115,1070,1025,
975,940,850,755,715,700 cm<sup>-1</sup>

## NMR ( 9 0 MHs , CDC4, , 8 ) :

2.50(2H,m), 2.92(4H,a), 3.15(1H,m), 3.75(3H,a), 3.80(1H,m), 4.66(2H,a), 5.35(2H,m), 6.22(1H,d,J=16.0Hz), 6.72(1H,dd,J=7.9,16.0Hz), 7.30(8H,m), 7.55(2H,m)

MASS (EI法, m/e):526 (M+)

## 多考例132

15-0-メチルフエニル-15-オキソ-2, 5,6,7,16,17,18,19,20-ノ

特開昭 62-265279 (144)

ナノル - 4 - オキサ - 4 , 8 - インタ - m - フェ ユレン PGI <sub>2</sub> メナルエステル , 1 1 - ペンソアー ト (132)

アルゴン気流下、2α-ペンゾイルオキシー 1β-ヒドロキンダナル-3 aβH,8 bβH-2,3,3 a,8 b-テトラヒドロ-1H-5-ンタロペンタ[b]ペンソフラニルオキシ酢酸メナ ルエステル(1.8520g,4.65 mmol)を無 水 THF(10 mi) に静かし、無水ピリシン(0.38 mi,4.65 mmol), 無水 DM80(5 mi),トリ フルオロ酢酸(0.18 mi,233 mmol)を加え、 さらに DCC(1.44g,698 mmol)を加えて、

機能した。この残骸を、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル;酢酸エテル/シクロヘキサン=1:3)によつて精製すると、無色油状物の15-0-メテルフエエル-15-オキソ-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサー4,8-インターm-フエエレンPGI2メテルエステル,11-ペンソアート(200589,392mmel)が84号の収率で得られた。この構造は以下のデータより強調した。

## IR( 液膜法):

3080,2970,1761,1728,1678,1657,
1623,1499,1465,1386,1330,1282,
1225,1202,1123,1078,1059,1034,
985,940,845,780,742,721 cm<sup>-1</sup>
NMR (400 MH<sub>2</sub>, CDCL<sub>3</sub>, 8):

2.43(3H, a), 2.40-2.49(1H, m), 2.63-2.72(1H, m), 3.25-3.30(1H, m), 3.75 室復で1時間30分間提拌した。反応混合物に炭 腰カルシウム(1.518,151 mmol)を加え、 20分間提抖して放催しておいた。

次に水素化ナトリウム(60分ミネラルオイルディスページョン:279.2号,6.98 mmol)を20 mの無水THFに懸例し、2-。-メテルフエエル-2-オキソーエテルホスホン酸ジメテル(1.68928,6.98 mmol)を5 mlの無水THFに溶かして加え、アルゴン気流下室温で30分間投搾した。この反応混合物に、上記で作品したアルデヒドエステルの反応混合物の上径み液を水下圧射量で取り加えた。更に残盗を無水THF(10 ml×2,5 ml)で洗いその上置み液も加え、反応混合物を重温で20分間投搾した後、旋和塩化アンモュウム水溶液(50 ml)を加えて酢酸エテル(30 ml×3)で抽出した。有機層を合わせて水(100 ml),粒和食塩水(100 ml)で洗い、無水碳酸ナトリウム(259)で乾燥した後、

(3H, s), 3.88-3.93(1H, m), 4.63(1H, d, J=16.1Hs), 4.69(1H, d, J=16.1Hs), 5.33-5.40(1H, m), 5.42-5.48(1H, m), 6.67-6.89(5H, m), 7.24-7.52(7H, m), 7.55-7.60(2H, m)

MASS ( E I 法, m/e ); 5 1 2 (M+)

#### 参考例133

15-p-メテルフエニル-15-オ中ソ-2, 5,6,7,16,17,18,19,20-ノ ナノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエ ニレン PGI<sub>2</sub> メテルエステル,11-ペンソアー ト(133)

アルゴン雰囲気下で、2 α - ペンゾイルオキシー1 β - ヒドロキシメチル - 3 a β H , 8 b β H - 2 , 3 , 3 a , 8 b - テトラヒドロー1 H - 5 - シクロペンタ(b) ペンソフラニルオキシ酢酸メチルエステル(20 g , 5.03 mmol)を無水 THF(10 al) に潜かし、ピリシン(0.122 al, 1.51 mmol)とトリフルオロ酢酸(0.144 al, 1.87 mmol)を加え、さらに、DMSO(3.51 al, 49.4 mmol)及びD.C.C.(1.37g,6.64 mmol)を加え、盆風で、3時間後拌した。

次に、アルゴン雰囲気下で、水素化ナトリウム (60 ラ・ミネラルオイルデイスパージョン、 362 町,9.1 mm・4)を無水 THF(10 mb)に 融機し、氷冷下で提拌しながら、無水 THP(5 mb) に溶かした2-p-メテルフエニル-2-オキソ -エテルホスホン酸ジメテル(2.2 g,9.1 mm・4) を腐下し、そのまま30分間提拌した。との反応 溶液に、氷冷下で提拌しながら、上配で合成した

1190,1110,1070,1050,1030,980, 940,890,850,815,760,715,670cm<sup>-1</sup> NMR (400 MHz, CDC2<sub>5</sub>, 8):

2.43(3H,s), 2.3-2.5(1H,m), 2.6-2.8
(1H,m), 3.2-3.4(1H,m), 3.75(3H,s),
3.95(1H,dd,J=4.2,8.5Hz), 4.65(1H,d,
J=16.4Hz), 4.69(1H,d,J=16.4Hz), 5.42
(1H,q,J=4.6Hz), 5.4-5.6(1H,m), 6.76.9(3H,m), 7.00(1H,dd,J=7.5,15.6Hz),
7.08(1H,d,J=15.6Hz), 7.2-7.4(4H,m),
7.49(1H,t,J=7.6Hz), 7.5-7.7(2H,m),
7.86(2H,d,J=8.3Hz)

MASS (EI法, m/·):512(M+)

## 参考例134

1 5 - m - フルオロフエニル - 1 5 - オキソ - 2, 5 , 6 , 7 , 1 6 , 1 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - ノ ナノル - 4 - オキサ - 4 , 8 - インタ - m - フエ ニレン PGI。メテルエステル , 1 1 - ペングアー アルデヒドエステルを加え、30分間批拌した。 この反応能合物を酢酸で中和し、炉過後、炉液を 最超した。機縮残渣に水(30%)を加え、酢酸 エナル(50××2回)で抽出し、酢酸エチル層 を水(20以×1回)及び飽和食塩水(20以× 1回)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃 縮した。设施残盗をカラムクロマトグラフィー (シリカケル608、酢酸エチル/シクロヘキサ ン=1/5)で、分離精製すると、油状の15p - メチルフエニル - 1·5 - オキソ - 2 , 5 , 6 , 7,16,17,18.19,20-ノナノル-4-オキサー4,8-インターm-フエニレン PQI<sub>2</sub> メナルエステル、11-ペンプアートが得 られた(収量2.168、4.21 mmol, 収率83.8 **乡)。この構造は以下のデータにより確認した。** IR(液膜法):

3030,2950,1755,1720,1670,1620, 1605,1570,1375,1320,1270,1210,

F (134)

アルゴン気能下、2α-ペンソイルオキッ1β-ヒドロキシメテル-3 aβH,8 bβH2,3,3 a,8 b-テトラヒドロ-1H-5シクロペンタ(b)ペンソフラニルオキシ酢酸メテルエステル(1.9 4 2 1 g,4.8 8 mmoL)を無水 THF(15 M)に形かし、無水ピリジン(0.39 M,4.8 8 mmoL), 無水ピリジン(0.39 M,4.8 8 mmoL), 無水ピリジン(0.39 M,4.8 8 mmoL), 無水 DMBO(5 M),トリフルオロ酢酸(0.19 M,2.4 4 mmoL)を加え、3 bに DCC(1.5 1 g,7.3 2 mmoL)を加えて、電温で1時間30分後拌した。反応混合物に炭酸カルシウム(1.5 9 g,15.8 6 mmoL)を加え

2 0 分間提拌して放置しておいた。

次に水葉化ナトリウム(60まえネラルオイル デイスパージョン; 2928時,7.32 mmol ) を30×の無水THFに断視し、2-コーフルオロ フエニルー2 - オキソーエチルホスホン酸 ジメチ ル ( 1.5 7 g , 7.3 2 mmel )を5 Mの無水 THF **に部かして加え、アルゴン気流下室温で30分間 攪拌した。との反応混合物に、上記で作製したア** ルデヒドエステルの反応漢合物の上澄み液を氷冷 下、注射器で取り加えた。残渣を無水 THF(10 お,5M×2)で洗い、更にその上澄み液も加え て、反応混合物を重温で2.5分間提拌した後、魚 和塩化アンモニウム水溶液(50%)を加えて酢 酸エチル(50M×3)で抽出した。有機層を合 わせて水(150%), 飽和食塩水(150%) で洗い、無水硬電ナトリウム(40g)で乾燥し た扱、漢貌した。との残渣をカラムクロマトグラ フィー(シリカゲル:酢酸エチル/シクロヘキサ

m),5.46-5.52(1H,m),6.75-6.82(2H,m),
6.84-6.89(1H,m),6.98-7.10(2H,m),
7.26-7.35(4H,m),7.43-7.54(2H,m),
7.60-7.66(2H,m),7.72-7.75(1H,m)
MA88(EI法,m/e):516(M\*)

#### 参考例135

15-m-トリフルオロメチルフエニル-15-オキソ-2,5,6,7,16,17,18, 19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-イ ンタ-m-フエニレン PGI<sub>2</sub> メチルエステル, 11-ペングアート(135)

ン=1:3)によつて指奨すると、無色油状物の
15-m-アルオロフエニル-15-オキソー2。
5,6,7,16,17,18,19,20-ノ
ナノル-4-オキサー4,8-インターm-フェニレンPGI2 メテルエステル,11-ペングアート(203469,407mmel)が83手の収率で得られた。との構造は以下のデータにより確認した。

## IR(被旗法):

3060,2950,1752,1709,1662,1619, 1582,1480,1440,1365,1270,1214, 1190,1108,1061,1050,1021,978, 943,894,850,799,610 cm<sup>-1</sup>

NMR (400 MHs, CDC2<sub>5</sub>, 8):

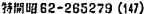
2.43-2.52(1H,m), 2.68-2.77(1H,m),

3.30-3.34(1H,m), 3.76(3H,s), 3.92
3.97(1H,m), 4.65(1H,d,J=16.1Hs),

4.70(1H,d,J=16.1Hs), 5.41-5.46(1H.

アルゴン気流下、2 ローペンソイルオキシー
1 βーヒドロキシメナルー3 m β H , 8 b β H ー
2 , 3 , 3 m , 8 b ーテトラヒドロー1 H ー 5 ー
シクロペンタ(b)ペンソフラニルオキシ酢酸メナルエステル(1.9995 g , 5.02 mmoL)を無水 THF(15 ml)に溶かし、無水 DMSO(5 ml)、無水ピリジン(0.47 ml, 5.73 mmoL)、無水トリフルオロ酢酸(0.29 ml, 3.88 mmoL)、
ンよび D.C.C(1.48 g , 7.18 mmoL)を加えて 宣运で 3 0 分間投控した。反応混合物に氷冷下 設 酸 カルシウム(2.51 g)を加えて 3 0 分間投行した。

次に水素化ナトリウム(60gミネラルオイル アイスページョン:0.24g, 5.95 mmol)を 無水 THF(10g)に結構し、2-オキソ-2-ロートリフルオロメテルフエニルエテルホスホン 酸ジメテル(2.23g, 7.54 mmol)を無水 THF(5g) に答かして氷冷下で加え、アルゴン



気流下30分間提拌した。とこに上記で合成したアルデヒドエステルの反応混合物の上置み液を注射器でとり加えた。さらに残譲を無水 THF (3m/×3)で沈浄しその上度み液を加え、 富温で 1.6時間提拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水 都級(30ml)を加え、酢酸エテル(50ml×3)で抽出した。有機層をあわせて水(100ml)、飽和食塩水(100ml)で沈い、無水碳酸ナトリウムで乾燥した後濃縮した。その残液をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エテル/シロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エテル/シロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エテル/シロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エテル/シロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エテル/シロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エテル/シロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エテル/シロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エテル/シロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エテル/シロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エテル/ション・15-オキソー2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノルー4-オキサー4,8-インターm・フェニンンPGI2メテルエステ

ル , 11 - ペンプアート (1.33878 , 2.36 mmol ) が 4 7.1 % の収率で得られた。 この構造

は以下のデータより確認した。

アルゴン気流下、2 α - ペンソイルオキシー
1 β - ヒドロキンメナル - 3 a β H , 8 b β H 2 , 3 , 3 a , 8 b - ナトラヒドロ - 1 H - 5 シクロペンタ(b)ペンソフラニルオキシ酢酸メナルエステル(2.1 8 g , 5.4 8 mmol)を無水
THF(10 ul)に溶かし、無水 DMSO(40 ul,
5 6.7 mmol),無水ピリジン(0.1 2 ul, 1.48 mmol),無水ピリジン(0.2 2 ul,
2.8 6 mmol),および DCC(1.5 9 g , 7.7 1 mmol)を加えてアルゴン下室温で2時間浸拌した。反応混合物に氷冷下炭酸カルシウム(1.6 5 g , 1 6.5 mmol)を加えた。



IR(放膜法):

3055.2950.2860.1752.1710.1665. 1615.1480.1460.1437.1375.1328. 1260.1215.1170.1120.1065.1020. 995.972.935.845.805.770.736. 715.650 cm<sup>-1</sup>

NMR (100 MHz, CDCL<sub>3</sub>, \$):
2.15-2.95(2H,m), 3.18-3.45(1H,m),
3.76(3H,e), 3.82-4.00(1H,m), 4.68
(2H,e), 5.25-5.68(2H,m), 6.65-6.98
(3H,m), 6.98-7.15(2H,m), 7.15-8.30
(9H,m)

MASS (EI法, m/·):566 (M+)

## 参考例136

15-0-クロロフエエル-15-オキソ-2, 5,6,7,16,17,18,19,20-ノ ナノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレ ンPOI<sub>2</sub>メナルエステル,11-ペンソアート(1<u>3</u>6)

次に水梁化ナトリウム(608ミネラルオイル デイスページョン; 0.3 3 g 。 8.2 5 mmol )を 無水 THDF(5=6)に脳湖し、2~s~クロロフェ ニルー2-オキソエナルホスホン酸 ジメチルエス ナル(1.598.6.06 mmol)を無水 THF (14 料)に終かし、アルゴン下で氷冷しながら加え、 上記で作製したアルデヒドエステルの反応混合物 の上世分液を注射器でとり、加えた。更に残渣を 無水 THF(5 M)で3回光浄し、その上辺みを加 え、氷冷下で10分間投撑した。反応温合物に酢 酸3寅を加え、沈澱をろ過した。ろ液に水(10 W)を加え、酢酸エチル(50 W×4)で抽出し、 ついで酢酸エナル層を水(50g)および顔和食 塩水(50點)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾 **集後、漁鞴した。その残盗からカラムクロマトグ** ラフィー(シリカゲル:酢酸エチル/シクロヘキ サン=1:4)を用いて副生成物を除去した。と の油状物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲ

特開昭62-265279 (148)

ル: 即酸エテル/シタロへキサン=1:3)で分離精製すると、純粋な15-0-クロロフェエル
-15-オキソ-2,5,6,7,16,17,
18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,
8-インターローフエニレンPGI2メテルエステル,11-ペンプアート(1399,5.61mmol)が47.65の収率で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

## IR(液膜法):

3060,2950,1753,1716,1658,1618,
1591,1581,1483,1461,1433,1373,
1315,1272,1218,1190,1112,1065,
1023,978,847,762,730,672.645cm<sup>-1</sup>
NMR (100 MHs, CDCL<sub>3</sub>, 8):

2.05-3.10(2H,m), 3.10-3.45(1H,m), 3.60-4.07(4H,m), 4.52-4.80(2H,m), 5.19-5.62(2H,m), 6.47-7.00(5H,m), 7.15-7.80(9H,m)

(0.11 ml, 1.36 mmel)とトリフルオロ酢酸(0.13 ml, 1.68 mmel)を加え、さらに、
DMSO(3.15 ml, 44.3 mmel)及び DCC(1.09
g, 5.28 mmel)を加え、富温で25時間投料

次に、アルプン雰囲気下で水素化ナトリウム
(605-ミネラルオイルデイスパージョン:
2899,7.23 mme 2)を無水 THP (9 sd)に

勝茂し、無水 THP (5 sd)に 潜かした 2 - クロロフェエル・2 - オキソ・エテルホスホン酸 ジメテル (1.98,7.23 mme 2)を氷冷下で満下し、そのまま30分間接待した。この反応海液に水冷下で、上記で合成したアルデヒドエステルを加え、定温で30分間提待した。この反応通合物に酢酸を加えて中和し、が通後、炉液を濃縮した。透縮、洗金に水(20 sd)を加え、酢酸エテル (50 sd)を加えて中和し、が過失、炉液を濃縮した。透縮、洗金に水(20 sd)を加え、酢酸エテル (50 sd)と2回)で抽出し、酢酸エテル 層を水(20 sd)を洗水液

MASS (EI法, m/e):532(M+)

#### 多考例137

1 5 - m - クロロフエニル - 1 5 - オキソ - 2 , 5 , 6 , 7 , 1 6 , 1 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - ノナノル -4 - オキサ - 4 , 8 - インタ - m - フエニレン PGI<sub>2</sub> メナルエステル , 1 1 - ペンソアート (137)

アルゴン芽田気下で、2α-ペンソイルオキシ-1β-ヒドロキシメテル・3aβH,8bβH
-2,3,3a,8b-テトラヒドロ-1H-5
-シタロペンタ(b)ペンソフラニルオキン酢酸メ テルエステル(1.8β,4.52 mmol)を無水 THP(9 ml)に溶かし、操作しながら、ピリジン

酸ナトリウムで乾燥後機線した。機能残液をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル50分: 部酸エテル/シクロヘキサンテ1/5)で分離精製後、さらに、メルタ社ローペーカラム(シリカゲル: 部酸エテル/シクロヘキサン=1/3)で分離精製すると、15-m-クロロフエニル-15-オキソ-2,5,6,7,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インターエーフエニレン PGI2 メテルエステル。11-ペンプアートが得られた(収量1.90分。3.56mmoと、収率78.9分)。この構造は以下のデータにより確認した。

## I B (液膜法):

3070,2960,1760,1710,1815,1570,
1490,1470,1450,1430,1370,1350,
1320,1270,1220,1190,1120,1070,
1030,1000,980,910,850,790,735,
710,670 cm<sup>-1</sup>

## 特開昭 62-265279 (149)

NMR ( 9 0 MHz , CDC&, 8 ) :

2.3 - 3.0 (2H, m), 3.0 - 3.5 (1H, m), 3.7 6 (3H, s), 3.9 3 (1H, dd, J=4.6, 8.6 Hz), 4.6 8 (2H, s), 5.1 - 5.8 (2H, m), 6.6 - 8.1 (14H, m)

MASS (EI法, m/e):532 (M+)

#### 参考例138

1 5 - ( p - クロロフエニル ) - 1 5 - オキソー
2 , 5 , 6 , 7 , 1 6 , 1 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0
- ノナノル - 4 - オキサー4 , 8 - インターm フエニレン PGI<sub>2</sub> メナルエステル , 1 1 - ペンケアート (138)

加え、童盛にもどして1時間攪拌した。得られた 反応器液に酢酸を加えて中和し、機縮した。残渣 に酢酸エナル(60%)を加えて炉過し、結晶を 酢酸エチル(20M×2)で洗つた。炉液を合わ せて水(30以),飽和食塩水(30以)で洗い、 無水硫酸マグネシウムで乾燥した。微縮後、シリ カゲルのショートカラム(酢酸エチル/シクロヘ キサンニ1:8)に通し、次に、メルク社ロール ーカラム(シリカゲル;酢酸エチル/シクロヘキ サン=1:4)で精製すると油状の15~(p-ク ロロフエニル) - 1 5 - オキソ - 2 , 5 , 6 , 7, 16,17,18,19,20-/+/~-4-オキサー4.8・インタ・m-フエニレン PGI。 メチルエステル、11 - ペンプアート( 1.70g。 3.19 mmol ) が70.6 多の収率で得られた。と の構造は以下のアータにより確認した。

IR(液膜法):

3020,2950,1760,1720,1670,1620,

2 α - ペンゾイルオキシ - 1 β - ヒドロキシメナル - 3 \* β H , 8 \* β H - 2 , 3 , 3 \* , 8 \* \* - テトラヒドロ - 1 H - 5 - シクロペンタ [b] ペンゾフラエルオキシ酢酸メチル (1.80 g , 4.52 mmo の を無水 THF (20 w) に容かし、アルゴン下でこの溶液に無水 DMSO (3.2 wl , 45 mmo l)、無水ピリシン (0.11 wl , 1.40 mmo l)、トリフルオロ酢酸 (0.09 8 wl , 1.27 mmo l)、
D.C.C. (1.40 g , 8.78 mmo l) を加え、窓 限で3時間提押した。

次にアルゴン雰囲気下で水素化ナトリウム(60 ラミネラルオイル・デイスパージョン; 2 6 2 mg, 6.5 5 mmol)を無水 THP(10 ml)に感濁させ て、この中に、2 - (p - クロロフエユル) - 2 - オキソーエテルホスホン限 ジメテル(1.78 g, 6.78 mmol)を5 mlの無水 THFに溶かした溶液 を加え、塩温で30分間撹拌した。この反応退合 液に、上配で合成したアルデヒドの溶液を0 でで

1590,1490,1460,1400,1270,1220, 1190,1120,1090,1070,1030,1010. 980,760,710 cm<sup>-1</sup>

NMR ( 9 0 MHz , CDC2, 8 ) :

2.3 - 2.9 (2 H, m), 3.2 - 3.4 (1 H, m), 3.7 6 (3 H, e), 3.9 3 (1 H, dd, J=4.4, 8.6 Hz), 4.6 7 (2 H, e), 5.3 - 5.6 (2 H, m), 6.6 5 - 8.0 (14 H, m)

MASS ( E I 法 , m/e ) : 5 3 2 (M+)

#### 参考例139

1 6 - メチル - 1 5 - オキソ - 1 6 - フェニル - 2', 5 , 6 , 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - ヘプタノル - 4 - オキサ - 4 , 8 - インタ - m - フェニレン PGI<sub>2</sub> メテルエステル , 1 1 - ペンソアート(139)

# 特開昭62-265279 (150)

2 α - ペンゲイルオキシー 1 β - ヒドロキンメチル・3 a β H , 8 b β H - 2 , 3 , 3 a , 8 b - テトラヒドロー 1 H - 5 - シクロペンタ[b] ペンプフラニルオキン節酸メチル ( 1.8 0 g , 4.52 mmol ) を無水 THF ( 2 5 al ) に移かし、アルゴン下でこの溶液に無水 DMSO ( 3.2 al , 4 5 mmol), 無水ビリジン ( 0.1 1 al , 1.4 0 mmol ) , トリフルオロ酢酸 ( 0.0 9 8 al , 1.2 7 mmol ) , D.C.C. ( 1.4 0 g , 6.7 8 mmol ) を加え、富温で4 時間投撑した。

次にアルゴン雰囲気下で水素化ナトリウム (60

メテルエステル、11-ペンソアート(2398、4.43 mmol)が98.0多の収率で得られた。との 構造は以下のアータにより確認した。

## IR(被以法);

3030,2980,1760,1720,1630,1600, 1490,1460,1380,1370,1320,1270, 1220,1190,1110,1070,1050,1030, 1000,980,950,870,850,760,720, 670 cm<sup>-1</sup>

## NMR ( 9 0 MHs , CDC2, , & ) :

1.49(6H, s), 2.1-3.2(3H, m), 3.5-3.8 (1H, m), 3.72(3H, s), 4.61(2H, s), 5.0-5.5(2H, m), 6.05(1H, dd, J=0.9, 15.5Hs), 6.4-7.6(14H, m)

MASS ( E I 法 , m/• ) : 5 4 0 (M\*)

## 43 7 例 1 4 0

1 6 , 1 6 - 2 × f × - 1 5 - x + y - 1 7 - 7 x = × - 2 , 5 , 6 , 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - ~

ダミネラルオイルデイスパージョン;262回。 8.5 5 mmel ) を無水 THP(104) に触消させ てこの中に3~メテル・2~オキソ・3~フェニ ルプチルホスホン酸ジメチル(1.83g,6.78 mmo4 )を10単の無水THPに潜かした溶液を加 え、富哉で30分間提择した。得られた反応器能 に、上記で合成したアルデヒアの経液を0℃で加 え、0でで20分間、盆温で10分間提押した。 得られた反応器欲に酢酸を加えて中和し、浸漉し た。残骸に酢酸エチル(60m)を加えて炉迫し、 結晶を酢酸エチル(20叫×2)で洗つた。炉液 を合わせて水(40點)、魚和食塩水で洗い、無 水硫酸マグネシウムで乾燥した。曲鉛後カラムク ロマトグラフィー(シリカゲル:酢増エチルノシ クロヘキサン=1:8)で精製すると油状の16 - メチル・15-オキソー16-フエニル-2. 5, 5, 7, 18, 19, 20 - ~ \mathreal \mathreal \mu - 4 - オキサー4 , 8 - インターn - フェニレン PGI,

プタノル・4 - オキサー4 , 8 - インターm - フ エニレン PGI<sub>2</sub> メナルエステル , 1 1 - アセター } (140)

アルゴン気流下、2α-アセトキシ-1β-ヒ ドロキシメナル-3 a β H , 8 b β H - 2 , 3 , 3 a , 8 b - テトラヒドロ-1 H - 5 - シクロペ ンタ(b)ペンソフラニルオキシ酢酸メナルエステ ル(1.03 β , 3.06 mmol)を組水 THF(10 點)に群かし、無水 DM8O (4.3 M, 60.9 mmol) 無水ピリシン(0.26 M, 3.21 mmol)、無水 トリフルオロ酢酸(0.12 M, 1.56 mmol)、 かよび DCC(0.94 β , 4.56 mmol) か0 でで

特開昭62-265279 (151)

加えて、富温で40分間提拌した。

次に水素化ナトリウム(60あミネラルオイル アイスパージョン、 0.218, 5.25 mmol )を 無水 THP ( 5 46 ) に無拗させ、3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 4 - フエニルプチルホスホン酸リ メナル(1.488,5.20 nonol )を無水 THF (9 al)に答かした溶液をアルゴン気流下Oでで 加え、室温で1時間提拌した。上記で作製したア ルデヒドエステルの反応混合物を注射器でとり加 えた。更に残渣を無水 THP(5 al)で3回洗浄し てその上世みも加え、盆温で1時間提拌した。反 応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液(10ml) を加え、酢酸エテル(50M×4)で抽出し、つ いて、酢根エテル層を水(50叫)かよび魚和食 塩水(50単)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾 **嫌後、嫌縮した。その残渣からカラムクロマトグ** ラフィー(シリカゲル、酢酸エチル/シクロヘキ サンロ1:2)を用いて副生成物を除去した。と

5.00(1H, dd, J=12.09Hz, 5.94Hz), 5.155.43(1H, m), 6.43-7.40(10H, m)

MASS(EI法, m/e): 492(M<sup>+</sup>)

(以下介白)

の油状物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル/シクロヘキサン=1:4)で分離精製すると、純粋な16,16-ジメチルー
15-オキソー17-フェニルー2,5,6,7,
18,19,20-ヘプタノルー4-オキサー4,
8-インターmーフェニレンPGI2メテルエステル,11-アセタート(1.28998,2.62
mmol)が85.65の収率で得られた。この構造は以下のデータにより強額した。

#### IR(液膜法):

3025.2960,1752.1734.1683,1618, 1482,1458,1435,1365.1320,1290, 1235.1188,1110.1052,998,943, 843,740.700 cm<sup>-1</sup>

NMR (1 0 0 MHz, CDC2<sub>3</sub>, 8): 1.15(6H, s), 1.80(3H, s), 2.08-2.33 (1H, m), 2.38-3.10(4H, m), 3.53-3.70 (1H, m), 3.78(3H, s), 4.72(2H, s).

#### 参考例 141

16.16-ジメチル-15-オキソ-2.5.6.
7.20-ペンタノル-4.18-ジオキサ-4.8
-インタ-m-フエニレン PGI,メチルエステル。
11-ペンプアート (141)

2α-ペンゾイルオキシ-1β-ヒドロキシメチル-3aβH.8bβH-2.3.3a.8b-テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ(b)ペンプフラニルオキシ酢酸メチル(1.80g,4.52mmol)を無水THF(25元)に溶かし、アルゴン下でとの溶液に無水DMSO(3.2元,45mmol)、無水ピリジン(0.11元,1.40mmol)、トリフルオロ酢

特開昭62-265279 (152)

52 (0.098 at. 1.27 mmol), D.C.C. (1.40 9. 6.78 mmol)を加え、盆温で3時間提拌した。次 にアルゴン钚阻気下で水染化ナトリウム(60g ミネラルオイルデイスパージョン、 262 平, 6.55 mmol )を無水 THF ( 1 0 ml ) に懸傷させて、と の中に 3, 3-ジメナル-2-オキソー5-オキサ ヘキシルホスホン酸ジメテル(1.62g。 6.78 mmol) を10mの無水THFに溶かした溶液を加え、室風 で30分間提择した。との反応混合液に、上記で 合成したアルデヒドの辞液を 0 ひで加え、宝温に もどしてから30分間提拌した。得られた反応部 液に酢酸を加えて中和し、機綿した。残渣に酢酸 エテル(30m)を加え、結晶を伊通し、酢酸エ テル(20㎡×2)で洗い、泥液を合わせて、水 (30 m/×2)。 飽和食塩水(30 m/)で洗つた。 無水硫酸マグネシウムで乾燥し、液粒後、シリカ ゲルのショートカラム(酢酸エチル/ショコヘキ サン甲1:10)に通し、次にメルタ社のローパ

MASS(EI法.m/e):508(M+)

## 参考例 142

16,16-ジメテル-15-オキソ-2,5.6,7-テトラノル-4,18-ジオキサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI:メテルエステル,11-ペンプアート(142)

 $2 \, \alpha \, - \! \alpha \, \nu \, y \, 1 \, \nu \, x \, + \nu \, - \, 1 \, \beta \, - \, \epsilon \, F \, \alpha \, + \nu \, y \,$   $\mathcal{F} \, \nu \, - \, 3 \, a \, \beta \, H \, , \, 8 \, b \, \beta \, H \, - \, 2 \, , \, 3 \, , \, 3 \, a \, , \, 8 \, b \, - \, \mathcal{F} \,$   $+ \, \mathcal{F} \, \alpha \, - \, 1 \, H \, - \, 5 \, - \, \nu \, \rho \, \alpha \, \alpha \, \nu \, \beta \, \, (b) \, \, \alpha \, \nu \, y \,$ 

ーカラム (シリカゲル; 酢酸エテル/シタロヘキサン=1:3.5)で精製すると、袖状の16,16
ージメテル・15ーオキソ・2,5,6,7,20ーペンタノル・4,18ージオキサ・4,8ーインターm・フェニレン PGIsメテルエステル,11ーペンプアート (2.11ま,4.15 mmol)が91.85の収率で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

IR(液族法): 3030,2970,2880,1760,1720,
1690,1620,1480,1460,1400,1370.
1320,1270,1220,1190,1110,1070,
1030,980,850,750,710,670 cm -1

NMR(90 MHz, CDC4z, &): 1.15(6H,z);2.2 2.9(2H,m); 3.1 - 3.4(1H,m); 3.29
(3H,z);3.39(2H,z); 3.74(3H,z);
3.87(1H,dd, J=4.6,8.6 Hz); 4.65(2H,z);5.2 - 5.6(2H,m); 6.5 - 7.05(5H,m);
7.2 - 7.7(5H,m)

フラニルオキシ酢酸メチル (1.80g, 4.52 mmol) を無水 THF(25m)に潜かし、アルコン下でと の海液に無水 DMSO(3.2 ml, 45 mmol 入細水ビ リグン (0.11㎡ , 1.40 mmol)、トリフルオロ酢 酸 (0.098 ml. 1.27 mmol), D.C.C. (1.40 f. 6.78 mmol)を加え、宣温で6時間提拌した。次 ドアルゴン雰囲気下で水素化ナトリウム( 6 0 s ミネラルオイル・デイスパージョン、262歳. 6.5 5 mmol)を無水THF(10㎡)に服渦させ て、この中に3.3-ジメテル-2-オキソ-5 - オキサヘプテルホスホン散りメチル(1.71g。 6.78 mmol)を10 mの無水 THF に溶かした溶 液を加え、宜温で30分間投料した。この反応温 合液に、上配で合成したアルデヒドの溶液を 0 で で加え、富選にもどしてから30分間投持した。 得られた反応溶液に酢酸を加えて中和し、酸糖し た。残渣に酢酸エテル(70g)を加え、生じた 沈殿を沪過し、沪液を水(30㎡)、段和灸塩水

特開昭62-265279 (153)

で順次洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。 機箱扱、シリカゲルのショートカラム(酢酸エテ ル/シクロヘウサン=1:8)に通し、次にメル ク社のローパーカラム(シリカゲル;酢酸エテル /シクロヘキサン=1:4)で精製すると油状の 16.16-ジメチル-15-オキソー2,5, 6.7-テトラノル-4,18-ジオキサー4, 8-インターm-フエユレンPGIョメテルエステ ル,11-ペンプアート(1.90 年,3.64 mmoi) が80.5 多の収率で得られた。との構造は以下の データにより確認した。

IR(被歧法): 2970.2860.1750.1710.1620. 1480.1460.1380.1310.1270.1210. 1190.1110.1070.1020.970.930.840. 750.710 = -1

NMR(90 MHz, CDC2, , & ): 1.12(3H, t, J=
6.9 Hz); 1.15(6H, s); 2.2 - 2.9(2H,
m); 3.1 - 3.4(1H, m); 3.425(2H, s);

アルゴン芬田気下で、2α-ペンパイルオキシ - 1 月 - ヒドロキシメチル - 3 a 月 H , 8 b 月 H - 2 , 3 , 3 a , 8 b - テトラヒドロ - 1 H - 5 - シク ロペンタ(b)ペンソフラニルオキシ酢酸 メ チル エステル(1.8%,4.52 mmol)を無水 THF(10 ы ) に疳かし、投掉しながら、ピリジン (0.1 I ml, 1.3 5 mmol)とトリフルオロ酢酸 ( 0.1 0 3 ml , 1.3 3 mmol)を加え、さらに DMSO(3.19m/, 4 4.9 mmol)及びD.C.C. (1.39 f, 6.7 4 mmol) を加え、富温で2.5時間批拌した。次に、アルゴ ン芽囲気下で、水泳化ナトリウム(609-ミネ ラルオイルデイスパージョン、 3 2 6 呵 , B.1 4 mmol)を無水THF(10 ml)に融濁し、無水THF (5 11) に潜かした3,3-ジメチル-2-オキ ソー5-オキサーオクチル散ジメチル(216g. 8.14 mmol) を氷冷下で滴下 し30 分間批拌した。 3.4 28 (2H,q,J=6.9 Hz); 3.7 4 (3H,s); 3.8 7 (1H,dd,J=4.6,8.6 Hz); 4.6 5 (2H,s); 5.2 -5.6 (2H,m); 6.5 -7.0 5 (5H,m); 7.2 -7.6 (5H,m)

MASS(EI法, m/e): 522(M<sup>+</sup>)

## 台灣例 143

16,16-ジメチル-15-オキソ-20a-ホモ-2,5,6,7-チトラノル-4,18-ジオキサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI, メチルエステル,11-ペンプアート(143)

との反応密液に、上記で合成したアルヂヒドエス アルを氷骨下で加え、そのまま0℃で30分間投 拌した。反応混合液に酢酸を加えて中和し、炉過 後炉液を鉄箱した。 機箱残渣に水(20 ml)を加 え、酢酸エチル(50 ml×2回)で抽出し、酢酸 エテル層を水(20×1回)及び飽和食塩水 (20××1回)で洗い、無水硫酸ナトリウムで 乾燥後機糖した。後縮残渣をカラムクロマトグラ フィー(シリカゲル60g、酢酸エチル/シクロ ヘキサンニ1/5 )で分離精製すると無色透明な 油状の16、16 - 少メチル - 15 - オキソ - 20a - ホモー2 , 5 , 6 , 7 - ナトラノルー 4 , 18-ジオキサ・4 ·8 ·インタ・m ·フエニレンPGI。 メチルエステル・11 -ペンソアートが得られた (权益2.11f、3.94 mmol、収率87.1%)。 この構造は以下のデータにより確認した。

特開昭 62-265279 (154)

IR(複類法): 2960,2860,1750,1710,1620,
1480,1450,1370,1310,1270,1210,
1190,1110,1080,1020,970,845,750,
710 cm -1

NMR(400 MHz, CDC La, 8) 0.86 (3H, t, J=

7.0 Hz); 1.15 (6H, s); 1.4-1.6 (2H,

m); 2.3-2.5 (1H, m); 2.6-2.8 (1H, m);

3.1-3.3 (1H, m); 3.32 (2H, t, J=

7.0 Hz); 3.42 (2H, s); 2.74 (3H, s);

3.87 (1H, dd, J=4.4, 8.8 Hz);

4.63 (1H, d, J=16.4 Hz); 4.67 (1H,

d, J=16.4 Hz); 5.3-5.5 (2H, m); 6.6
6.9 (5H, m); 7.2-7.5 (5H, m)

MASS(EI法,m/e): 536(M<sup>+</sup>)

密かし、投丼しながら、ピリジン(0.104㎡, 1.29 mmol)とトリフルオロ酢酸(0.097 ml。 1.26 mmol)を加え、さらにDMSO(3.01ml, 4 2.4 mmol) 及び D.C.C (1.3 1 g, 6.3 7 mmol) を加え、重風で 2.5 時間提拌した。次にアルゴン 雰囲気下で、水素化ナトリウム(60 5 − ミネラ ルオイルデイスパージョン、273 mg, 6.83 mmol)を無水 THF (84)に磁機し、氷冷下で、 紙水THF(5×)に潜かした2-オキソー3-フエノキシープロピルホスホン設ジメナル(1.76 9 · 6.8 3 mmol)を摘下し、2 0 分間接押した。 との反応解核に、上記で合成 したアルデヒドエヌ テルを氷冷下で加え、そのままりでで30分間投 拌した。との反応混合物に酢酸を加えて中和し、 伊退袋炉液を設確した。炭離残弦に水(20ml) を加え、酢酸エテル(50m/×2個)で抽出し、酢 環エテル層を水(20ml×1回)及び粒和食塩水 (20××1回)で洗い、無水破裂ナトリウムで

# 参考例 144

15-オキソ-16-フェノキシ-2.5,6,7,17,18,19,20-オクタノ#ル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI:
メテルエステル,11-ペンプアート(144)

アルゴン芽田気下で、2α-ベンソイルオキシ
-1β-ヒドロキシメナル-3aβH,8bβH-2,
3,3a,8b-テトラヒドロ-1H-5-シクロ
ペンタ(b)ペンソフラエルオキシ酢酸メナルエステ
ル(1.79,4.27 mmol)を無水THF(9ml) に

乾燥後齢離した。微糖残骸をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル60g、酢酸エテル/シクロヘキサン=1/4)で分離精製すると、油状の15-オキソ-16-フェノキシ-2,5,6,7,17,18,19,20-オクタノル-4-オキサ-4,8-インターm-フェニレンPGI。メテルエステル、11-ペンプアートが得られた(収量1.47g、2.78 mmol、収率65.1g)。この構造は以下のデータにより確認した。

IR(液族法): 2960,2930,2880,1760,1720,
1625,1605,1495,1470,1450,1440,
1380,1320,1275,1220,1195,1115,
1070,1050,1030,980,910,850,780,
730,720,690,670 cm -1

NMR (90 MHs. CDC4s.8): 2.2-2.9 (2H.m); 3.0-3.4 (1H.m); 3.74 (3H.s); 3.8-4.0 (1H.m); 4.65 (2H.s); 4.70 (2H. s); 5.2-5.6 (2H.m); 6.4-7.7 (15H.m)

## 特開昭 62-265279 (155)

MASS(EI法,m/e): 528(M<sup>+</sup>)

## 参考例 145

16-メナル-15-オキソ-16-フェノキ シ-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタ ノル-4-オキサ-4,8-インタ・m・フェニ レンPGI:メナルエステル,11-アセタート(145)

アルゴン気流下、2α-アセトキシ-1β-ヒドロキシメチル-3aβH.8bβH-2,3,3a,8b-テトラヒドロ-1H-5-シクロペンタ(b)ペンソフラニルオキン酢蝦メチルエステル (1.20

私を伊別して酢酸エチル(50 × 3)で洗い、 炉液を合わせて水(50 × )をよび飽和含塩水 (50 × )で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後 機館した。その残渣からカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル/シクロヘキサンニ 1:2)を用いて耐生成物を除去した。この油状 物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、エーテル/n-ヘキサンニ1:1)で分離精製する と、純粋な16-メチル-15-オキソ-16-フエノキシ-2,5,6,7,18,19,20 -ヘプタノル-4-オキサ-4,8-インターm -フエニレンPGI。メチルエステル、11-アセ タート(0.87059、1.76 mmoi)が49.35 の収率で得られた。この構造は以下のデータによ り確認した。

IR(板膜法): 2980,2940,1752,1730,1690,

f, 3.5 7 mmol)を無水 THF (10 ml) に落かし、 無水DMSO(2.5 ml, 3 5.7 mmol)、無水ピリ ジン ( 0.0 9 m , 1.0 7 mmol)、無水トリフルオ □酢酸 (0.14 ml, 1.07 mmol) ⇒よび D C C (1.10%, 5.36 mmol)を0℃で加えて盆温 で1時間撹拌した。次に水業化ナトリウム(60 ラミネラルオイルデイスパージョン、 0.3 6 p , 8.93 mmol) を無水THF(5 ml) に懸濁させ、 3 -メナル - 2 - オキソ - 3 - フエノキシプチル ホスホン酸ジメテル (1.839,7.14 mmol) を無水THF(11g)に落かした溶液をアルゴ ン気泥下0℃で加え、塩温で20分間投件した。 上記で作製したアルデヒドエステルの反応混合物 を注射器でとり、加えた。 盆温で 2 時間批拌した 後、反応混合物に酢酸を加えて中和し、微縮した。 残渣に酢酸エチル (50 ml)を加え、得られた結

1620.1590.1480.1453.1430.1372.

1318.1285.1225.1193.1150.1108.

1057.1020.990.948.883.855.843.

750.725.692cm<sup>-1</sup>

NMR(100 MHz. CDC2, . 5): 1.38-1.68(6H.

m); 1.73(3H.s); 1.90-2.28(1H,m);
232-3.04(2H,m); 3.45-3.70(1H.

m); 3.77(3H,s); 4.59(2H,s);
4.80-5.30(2H,m); 6.30-6.57(1H.

m); 6.60-7.40(9H,m)

MASS(EI法.m/a): 494(M<sup>+</sup>)

(以下余白)

## 特開昭62-265279 (156)

## 参考例146

1 8 - メナルー 1 5 - オキソー 2 , 5 , 6 , 7 - テトラノルー 4 - オキサー 1 8 , 1 8 , 1 9 , 1 9 - テトラアヒドロー 4 , 8 - インターmーフエニレン PG I: メナルエステル、1 1 - ペングアート (146)

アルゴン芬囲気下で、2 αーペンソイルオキシー1 月ーヒドロキシミナルー3 a 月H, 8 b 月H-2。3,3 a,8 b ーテトラヒドロー1 H-5 ーシクロペンタ [b]ペンソフラエルオキシ酢酸メナルエスナル (20g、503 moss)を無水THF (10d)におかし、ピリジン (0.122 ml、1.51 mmoss)とトリフルオロ酢酸 (0.114 ml、1.48 mmoss)を加

ルク社、ローパーカラム(シリカダル)酢酸エチル/シクロヘキサン、1~4)で分離相関すると、
油状物 1 6 - メチルー 1 5 - オキソー 2 . 5 . 6,
7 - テトラノルー 4 - オキサー 1 8, 1 8, 1 9,
1 9 - テトラデヒドロー 4 , 8 - インターmーフ
エニレン PG I \*\*メデルエステル、1 1 - ペンソア
ートが得られた(収量 2 4 9 g、4 9 6 mmo 2、収率
9 8 6 5 )。この構造は以下のデータにより確認した。
1 R (被膜法): 2960, 2980, 1780, 1710, 1660,
1620, 1600, 1480, 1450, 1370,
1315, 1270, 1215, 1190, 1110,
1065, 1030, 1025, 970, 935, 845,

NMR (400 MHs, CDC1s, 8): 1.20(3H, d, J=6.8Hs);

1.7-1.8(3H, m); 2.2-23(1H, m); 2.4
2.5(2H, m); 2.6-27(1H, m); 2.8-30

(1H, m); 3.1-3.3(1H, m); 3.75(3H, s);

3.8-4.0(1H, m); 4.64(1H, d, J=1.6.6Hs);

760, 715, 670cm-1

え、さらに DM80 (351ml、494mmod) 及び D. C. C. (137g、 6.6 4 mmol)を加え、宝融で 25 時間提拌した。次にアルゴン雰囲気下で、水素化 ナトリウム(80ラーミネラルオイルデイスパー ジョン: 362mg、 9.05mmol) を無水THF (10㎡)に懸滑し、水冷下で、無水でHF(5㎡) に浴かした.3 ーメチルー 2 ーオキソー 5 ーヘプチ ニルホスホン酸ジメチル(209g、9.05mmol) を摘下し、そのまま30分間提押した。との反応 榕族に、上記で合成したアルデヒドエステルを加 え30分間撹拌した。との反応混合物に酢酸を加 えて中和し、炉過後、炉放を機能した。機能残骸 に水(30m)を加え、酢酸エテル(50m×2回) で抽出し、酢酸エチル層を水 (20m/×1面)及び 飽和食塩水(20㎡×1回)で洗い、無水硫酸ナト リウムで乾燥後渡離した。直離宍潅をカラムタロ マトグラフィー(シリカグル50g~酢酸エチル /ンクロヘキサン。 1/5)にかけた後、さらにょ

4.68 (1H, d, J=16.6Hz) : 5.3~5.4 (1H, m) : 5.4~5.5 (1H, m) : 6.34, 6.36 (1H, d, J=18.6 Hz) : 6.7~7.0 (4H, m) : 7.31 (2H, t, J=7.8 Hz) : 7.49 (1H, t, J=7.3Hz) : 7.56 (2H, d,

J=7.8Hz) MASS (EI 独 m/e): 502(M<sup>+</sup>)

#### 参考例147

16ーメチルー15ーオキソー20ェーホモー2,5,6,7ーテトラノルー4ーオキサー18,18,19,19ーテトラデヒドロー4,8ーインターローフエニレンPGI=メチルエステル、11ーペンソアート(147)

147

### 特開昭62-265279(157)

アルコン雰囲気下で、2αーペンソイルオキシ - 1 ターヒドロキシメチルー3 g 月H、8 b 月H ー 2, 3, 3°a, 8b-7+9 EFP-1H-5-9 クロペンタ(b)ペンソフラニルオキシ酢餃メナル エステル (1.7g、4.27m mol)を無水THF (9 w/) に存かし、ピリジン (0.104 m/、1.29 mmo A) とトリフルオロ酢酸 (0.097ml、1.26mmoA)を 加え、さらに、DMSO(301ml、424 nomos)及 び D. C. C. (1.31 g、 6.35 m mo 8) を加え、電温 で3時間攪拌した。次に、水業化ナトリウム(80 ラーミネラルオイルデイスパージョン 1 2 7 3 mg. 6.83 m mod)を無水THF(8ml)に懸備し、氷冷 下で、紙水THP(5g)に裕かしたるーメチルー 2ーオキソー 5 ーオクチニルホスホン酸 ジメチル (1.68g、6.83 m mo2)を満下し、30分間提拌 した。この反応摂散に、氷冷下で、上記で合成し たアルデヒドエステルを加える0分間批拌した。 との反応混合物に酢酸を加えて中和し、炉過後、

6 7 0cm<sup>-1</sup>

NMR (400 MHz, CDC 1<sub>3</sub>, δ): 1.091, 1.094 (3H, t, J =7.3(1z):1.19, 1.21 (3H, d, J=6.8Hz): 20-215 (2H, m):22-23 (1H, m):235 -25 (2H, m):26-27 (1H, m):28-30 (1H, m):31-33 (1H, m):375 (3H, s): 38-40 (1H, m):464 (1H, d, J=16.4Hz): 468 (1H, d, J=16.4Hz):5.3-5.4 (1H, m): 5.45-5.55(1H, m):6.35-6.36 (1H, dd, J=1.5, 15.6Hz):6.7-7.0 (4H, m):7.31 (2H, t, J=7.6Hz):7.45-7.6 (3H, m)

MASS (EI法, m/e): 516 (M+)

# **参考例148**

16, 16-ジメナル-15-オキソー2, 5, 6, 7-テトラノル-4-オキサー18, 18, 19, 19-テトラデヒドロー4, 8-インターm-フエニレンPG I2メナルエスサル、11-アセタート (148)

伊液を機器した。機器残渣に、水(30 st)を加え、酢酸エチル(50 st×2回)で抽出し、酢酸エチル 層を、水(20 st×1回)及び魁和食塩水(20 st×1回)で洗い、無水解酸ナトリウムで乾燥後、機器した。機器残瘡をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル50 g : 酢酸エチル/シクロヘキサン、1/5)で分離精製すると、油状物の16 ーメチルー15 ーオキソー20 s ーホモー2,5,6,7 ーテトラノルー4ーオキサー18,18,19,19 ーテトラデヒドロー4,8 ーインターmーフエニレンPGIsメチルエスチル、11ーペンプアートが得られた (収換188g、364mmo2、収率852を)。この構造は以下のデータにより確認した。

IR(液膜法): 2970, 2930, 2870, 2850, 1755, 1710, 1885, 1810, 1480, 1480, 1430, 1370, 1310, 1270, 1210, 1190, 1110, 1085, 1050, 1025, 975, 940, 845, 780, 710, 890.

アルゴン雰囲気下で、2 αーアセトキシー1 βーヒドロキシメナルー3 m β H, 8 b β H ー 2, 3, 3 a, 8 b ー テトラヒドロー1 H ー 5 ーシクロペンタ [b] ペンソフラユルオキシ酢酸メナルエステル (1.5 g、4.46 m mol)を無水THF (10 sd) に悪かし、ピリジン (0.10 8 sd、1.34 m mol)とトリフルオロ酢酸 (0.10 1 sd、1.31 m mol)を加え、さらにDMSO (3.11 sd、4.36 m mol)及びD. C. C. (1.2 2 g、5.9 m mol)を加え、窒盛で 25 時間浸拌した。次にアルゴン雰囲気下で、水染化ナトリウム (80 ダーミネラルオイルディスページョン:286 m g、7.14 m mol)を無水THF (8 sd) に懸滴し、氷冷下で、無水THF (5 sd) に砂かした 3、3ージナチ

特開昭62-265279 (158)

ルー2ーオキソー5ーヘプチエルホスホン酸リメ テル (184g, 714m mos)を旗下し、そのまま 3 0 分間機弾した。との反応療液に、上記で合成 したアルデヒドエステルを加え、30分間提押し た。との反応協合物に酢酸を加えて中和し、炉過 後、炉液を繰縮した。機器残迹に水(20㎡)を加 え、酢像エテル(50m/×2回)で抽出し、酢酸エ ナル暦を水(20m/×1回)及び危和食塩水(20ml ×1回)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、漫 組した。機輸残渣をカラムクロマトグラフィー (シ リカゲルるちょ:酢酸エテル/シタロヘキサン、 1/4) で分離精製すると、油状の16,16-ジメ ナルー15ーオキソー2。5、6、7ーテトラノ ルーチーオキサー18、18、19、19ーテトラデ、 ヒドロー4、8ーインターmーフエニレンPGIa メナルエステル、11ーアセメートが得られた (収 量 187g. 412 mmol, 収率 924 f) この構造 は以下のゲータにより確認した。

レン PG I: メナルエステル、 11ーペンプアート (149)

アルゴン気流下、2 ローペンソイルオキシー1月 ーヒドロキシメチルー3 a 月日、8 b 月日 - 2・3・3 a。 8 b ーテトラヒドロー1 H ー 5 ーシクロペンタ (b) ペンソフラニルオキシ酢酸メチルエステル (1.9072 g・4.79 mmod) を無水下HF(15 xb)に溶かし、 無水ピリジン(0.39 xb, 4.79 mmod)、無水 DMSO (5 xb)、トリフルオロ酢酸(0.18 xb, 2.40 mmod) を加え、さらに DCC(1.48 g, 7.19 mmod)を加 えて、宝風で30 分間投拝した。反応温合物に炭 酸カルシウム(1.56 g, 15.57 mmod)を加え、20 IR (液族法): 3020, 2960, 1730, 1680, 1610, 1480, 1450, 1430, 1370, 1320, 1290, 1230, 1185, 1050, 995, 940, 845, 750, 865 cm<sup>4</sup>

NMR (400 MHs, CDC1<sub>3</sub>, d): 1.23(6H, s):1.77(3H, t, J=25Hz):1.81(3H, s):215-225
(1H, m):237(2H, q, J=25Hz):26-27(1H, m):29-31(1H, m):365-375
(1H, m):379(3H, s):472(1H, d, J=16.4Hz):474(1H, d, J=16.4Hz):500
(1H, q, J=6.1Hz):5.24-5.4(1H, m):66(1H, d, J=16.2Hz):6.7-6.9(4H, m)

MASB (EI法, m/e): 454 (M<sup>+</sup>)

## 参考例 149

16,16-ジメナル-15-オキソー20a, 20b,20c,20d-テトラホモ-2,5,6, 7-テトラノル-4-オキサー18,18,19,19 -テトラデヒドロ-4,8-1ンターm-フエニ

分間提拌して放奴しておいた。

次に水鉄化ナトリウム(60ダミネラルオイルデ イスパージョン: 287.4 mg, 7.19 mmost)を30 **■4 の紙水TRFに懸荷し、3.3ージメチルー2-**オキソー 5 ー ウンデ シニルホスホン殻 ぴメチル (227g, 7.19 mmol) を5 wの無水THFに密か して加え、アルゴン気能下室温で30分間後拌した。 との反応協合物に、上記で作製したアルデヒドエス テルの反応混合物の上型み液を氷冷下注射器で収り 加えた。更に残査を無水THF(10m,5m×2)で 洗い、その上澄み液も加え、反応混合物を窒温で 30分間撹拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (50㎡)を加え、酢酸エチル(40㎡×3)で抽出した。 有機圏を合わせて水(100el)、飽和食塩水(100 w)で洗い、低水硫酸ナトリウム (30g)で乾燥し た後、機縮した。との鉄道をカラムクロマトグラフ イー(シリカゲル:酢酸エチル/シクロヘキサン= 1:3)によつて精製すると、無色油状物の18,

#### 特開昭 62-265279 (159)

1 8 - ジメチルー 1 5 - オキソ-2 0 a , 2 0 b , 2 0 c , 2 0 d - テトラホモー 2 , 5 , 6 , 7 - テトラル - 4 - オキサー 1 8 , 1 8 , 1 9 , 1 9 - テトラデヒドロー 4 , 8 - インターカーフエニレン PGI<sub>1</sub> メテルエステル、1 1 - ペンゾアート (2 3 6 8 9 g , 4 2 6 m mol) が 8 9 多 の 収率で得られた。 この構造は以下のデータより確認した。

IR (液原法): 3055, 2950, 2928, 2851, 1760,

1718, 1690, 1620, 1601, 1483,

1460, 1363, 1318, 1270, 1214,

1192, 1113, 1064, 1052, 1023,

1000, 972, 939, 843, 763, 712 cm<sup>-1</sup>

NMR (400 MIKz, CDC1, , 8): 0.88 (3H, t, J=7.33Hz);

121 (6H, s): 1.25-1.39 (4H, m): 1.39

-1.50 (2H, m): 208-215 (2H, m):

234-247 (3H, m): 263-272 (IH, m):

318-325 (1H, m): 375 (3H, s):

384-391 (1H, m): 463 (1H, d, J=16.11 Hz): 468 (1H, d, J=16.11

Hz):530-536(1H, m):542-547(1H,

フラニルプロピン酸メチルエステル (11804g、358mmol)を無水THF (15ml) 代溶かし、無水ピリジン (0.29ml, 3.58mmol)、無水DMSO (5ml)、トリフルオロ酢酸 (0.14ml, 1.79mmol)を加え、さらにDCC (1.48g, 7.16mmol)を加えて、宝温で2時間提择した。反応混合物に炭酸カルンウム (1.16g, 11.6mmol)を加え、20 分間提择して放催してかいた。

次に水煮化ナトリウム(60ラミネラルオイル
デイスパージョン 1 2148 mg, 537 mmol)を
20世の無水下HFに耐倒し、2ーオキソーへデ
ナルホスホン酸ジメナル(11921 m, 637 mmol)を
5 世の無水下HFに溶かして加え、アルゴン気流
下置温で30分間浸拌した。この反応混合物に、
上記で作製したアルデヒドエステルの反応混合物
の上限み液を氷冷下注射器で取り加えた。更に残
液を無水下HF(10世×2,5世)で洗い、その上
役み液も加え、反応混合物を遠隔で10分間後拌

m):6.67 (1H, d, J=15.13Hz):6.71-6.89 (3H, m):6.88 (1H, dd, J=15.13, 8.30Hz):7.25-7.34 (2H, m):7.44-7.58 (3H, m)

MASS (EI 法, m/e): 572 (M+)

#### 参考例 150

1 S - オキソー2、5、6、7 - テトラノルー3、3、4、4 - テトラデヒドロー4、8 - インターm - フエエレンPGIs メテルエステル、1 1 - アセタート (150)

アルゴン気流下、2 αーアセトキシー1 βーヒドロキシメナルー 3xβH, 8bβH- 2, 3, 3 x, 8 b-テトラヒドロー1 H- 5 - シクロペンタ(b)ペンソ

した後、飽和塩化アンモニウム水溶液(50%)を 加え、酢酸エテル(50ml×3)で抽出した。有機 潜を合わせて水(100㎡)、均和食塩水(100㎡) で沈い、無水硫酸ナトリウム(30g)で乾燥した 後、漁縮した。との残渣をカラムクロマトグラフ イー(シリカゲル:酢酸エナル/シクロヘキサン =1:3)によつて精製すると、無色油状物の15 ーオキソー2, 5, 6, 1ーナトラノルー 3, 3, 4, 4ーナトラデヒドロー4、8ーインターmーフエニ レンPGIzメチルエステル、11ーアセタート (13821g. 326m mot)が91多の収率で得ら れた。との構造は以下のデータより確認した。 IR(液膜法): 2950, 2855, 2205, 1730, 1701, 1664, 1623, 1463, 1443, 1364, 1322, 1284, 1205, 1202, 1050, 1004, 981, 942, 870, 845, 786, 742 cm 1

NMR (400 MHz, CDC 13, 8):091 (3H, t, J=684Hz):

特開昭62-265279 (160)

1.25-1.40 (4H, m) : 1.60-1.68 (2H, m) :
1.76 (3H, s) : 2.27-2.34 (1H, m) : 2.582.62 (3H, m) : 2.93-2.99 (1H, m) : 3.723.79 (1H, m) : 3.84 (3H, s) : 5.01-5.05
(1H, m) : 5.38-5.43 (1H, m) : 6.21 (1H,
d, J=1.611Hz) : 6.74 (1H, dd, J=6.3,
1.611Hz) : 6.84 (1H, t, J=7.33Hz) :
7.18 (1H, d, J=7.33Hz) : 7.23 (1H, d,
J=7.33Hz)

MASS (EI 法, m/.): 424(M+)

#### 参考例 151

16,18-ジメナル-18-オキソー2,5,6,7-ナトラノル-3,3,4,4-ナトラテヒドロー4,8-インターローフエニレンPGIsメナルエステル、11-アセタート(151)

オキソーへプテルホスホン酸 ジメテル(4725 mg、 1.89 mmol) を 5 al の無水 THF に溶かして加え、 アルゴン気旋下竄風で30分間焼搾した。との反 応逸合物に、上記で作数したアルデヒドエステル の反応混合物の上散み液を氷冷下注射器で取り加 えた。更に残盗を無水THF(5exx3)で洗い、そ の上世み液も加え、反応混合物を窒風で20分間 提押した後、超和塩化アンモニウム水剤液(40 ed)を加えて、酢酸エチル(80××3)で抽出し た。有機順を合わせて水(100㎡)、施和道 光食塩水(100ml)で洗い、無水保健ナトリウム (25g)で乾燥した後、濃縮した。との残盗をカ ラムクロマトグラフィー(シリカゲル:酢酸エナ ル/シクロヘキサン1;4)によつて精製すると、 16,16~ジメナルー15-オキソー2,5,6, 1ーテトラノルー3、3、4、4ーテトラデヒドロ ー 4 、 8 ーインターm ーフエニレン PG I<sub>2</sub> メテル エステル、11-アセタート(4355mg, 1,03

Aco. Aco.

アルゴン気流下、2 αーアセトキシー1 βーと ドロキシメテルー3 a β H, 8 b β H-2, 3, 3 a, 8 b ーテトラヒドロー1 H-5 ーシクロペンタ [b]ペン ソフラニルプロピン酸メテルエステル (41 5.2 mg, 126 mmos)を無水THF (7 ml) に溶かし、無水 ピリジン (0.1 ml, 1.26 mmos)、無水DM8O(2.5 ml)、トリフルオロ酢酸 (0.05 ml, 0.63 mmos)を加え て、在温で3時間30分間提择した。反応混合物 に炭酸カルシウム (410 mg, 410 mmos)を加え、 20分間提择して放置してかいた。

次に水常化ナトリウム (60 がミネラルオイル デイスパージョン; 7 5.6 mg, L 8 9 m mol) を 10 耐の無水で日子に経過し、 2, 3 ージメナルー 2 ー

m mo 4) が 8·2 % の収率で得られた。 これを酢酸 エチル/ローへキサン (1:20)で再結品すると 無色針状品が得られた。

m. p. 78~790

IR (KBr注): 2958, 2875, 2202, 1740, 1710, 1623, 1463, 1443, 1365, 1332, 1290, 1235, 1205, 1160, 1045, 1010, 983, 942, 870, 850, 784, 745, 701 cm<sup>-1</sup>

NMR (400 MHz, CDC1; , d): 0.89 (3H, t, J=7.32Hz);

1.13 (6H, s):108-1.18 (2H, m);

1.23-1.34 (2H, m):181-1.58 (2H, m):176 (3H, s):223-232 (1H, m):176 (3H, s):223-232 (1H, m):257-266 (1H, m):295-302 (1H, m):372-375 (1H, m):384 (3H, s):498-503 (1H, m):537 -5644 (1H, m):659 (1H, d, J=18.13Hz):680 (1H, dd, J=18.13,

特開昭62-265279 (161)

8.3Hz):6.83(1H, t, J=7.33Hz):
7.18(1H, d, J=7.33Hz):7.33(1H, d, J=7.33Hz)

MASS (EI法, m/e): 452 (M+)

#### 移为例 152

15-オキソー18-フェノキシー2,5,6,7,17,18,19,20-オクタノルー3,3,4,4-サトラデヒドロー4,8-インターm-フエニレンPGI<sub>4</sub>メテルエステル、11-アセタート (152)

アルゴン気流下、2 αーアセトキシー1 βーヒ ドロキシメナルー3 a β H, 8 b β H - 2, 3, 3 a, 8 b - テトラヒドロー 1 H - 5 - シクロペンタ [b] ペンソフラニルプロピン娘メチルエステル (1.12 g,

限をあわせて水(50 ml)、飽和食塩水(50 ml)で 化い無水焼酸ナトリウムで乾燥した後濃縮した。 神られた油状物をカラムクロマトグラフィー(シ リカゲル:酢酸エデル/シクロヘキサン=1/9) によつて分解材製すると、15ーオキソー16ー フェノキシー2,5,6,7,17,18,19,20 ーオクタノルー3,3,4,4ーテトラデヒドロー4, 8ーインターmーフエニレンPGIsメテルエステ ル、11ーブセタート(870 mg、1.89 mmol) が53.85の収率で待られた。との構造は以下のデータにより確認した。

IR (液煤法): 3340, 3080, 3030, 2955, 2940, 2860, 2220, 1740, 1710, 1630, 1590, 1495, 1470, 1445, 1435, 1380, 1340, 1300, 1240, 1210, 1055, 1015, 985, 945, 890, 870, 860, 790, 760, 695, 675 cm<sup>-1</sup>

NMR (90 MHs, CDC13, 8):1.74(3H, s):21-275

3.39 mmol)を無水THF(8 ed)に溶かし、無水DM8O(241 ed, 33.9 mmol)、無水ピリジン(0.082 ed, 1.02 mmol)、無水トリフルオロ酢酸(0.079 ed, 1.02 mmol)及びD。C、C(1.05 eg, 5.09 mmol)を加えて湿温で3時間批拌した。

次に水器化ナトリウム(60 5ミネラルオイル
デイスパージョン: 0.20 6g, 5.09 mmol)を10
mlの無水THFに懸滴し、2ーオキソー3ーフェノ
キシープロピルホスホン酸ジメテル(1.31g, 5.09
mmol)を5 mlの無水THFに形かして加え、アル
ゴン気流下水冷下にて30分間積搾した。この反応
進合物に、前記で合成したアルデヒドエステルの反応
花液の上型みを注射器で取り、氷冷下にて加えた。
渋液を無水THF(5 ml×3)で洗いその上避み液も
加え塩温で10分間撹拌した。反応液を酢酸にて
中和した浸漉縮し、残液に酢酸エテルを加えた。析
出した洗酸を炉過し、酢酸エテルで洗い、水50ml
を加え、酢酸エテル(40ml×3)で抽出した。有機

(2H, m): 295 (1H, m): 36-385 (1H, m): 383 (3H, s): 4.70 (2H, s): 5.00 (1H, q, J=5.6Hz): 5.36 (1H, m): 6.54 (1H, dd, J=0.8, 15.7Hz): 6.69-7.11 (7H, m): 7.20-7.40 (2H, m)

MASS (EI 法): 462 (M+)

### 参考例 153

1 6 - メチル- 1 5 - オキソー 1 6 - フエノキ シー 2, 5, 6, 7, 1 8, 1 9, 2 0 - ヘプタノル 3, 3, 4, 4 - テトラデヒドロー 4, 8 - インタ - m - フエニレン PG I<sub>2</sub> メテルエステル、1 1 -アセダート (153)

153

# 特開昭62-265279 (162)

アルゴン気流下、2a-アセトキシー18-ヒ ドロキンメテルー3 a 月日、8 b 月日-2、3、8 a、 8 bーテトラヒドロー1H-5-シクロペンタ[b] ペンソフラニルプロピン飲メチルエステル(1.09 g, 3.30 mmol) を無水THF(1.2 d) 化溶かし無 水DMSO (5.0 ml, 70.8 mmol)、無水ピリクン (0.3ml, 3.71mmol)、無水トリフルオロ酢酸 (0.14 ml, 1.82 m mol), DCC (1.10 g, 5.33 mmost)を0℃で加えて、富温で2時間撹拌した。 次に水素化ナトリウム(60gミネラルオイルデ イスページョン I 0.24g, 6.00mmos) を無水 T月F(5el)化懸備させ、3ーメナルー2ーオキ ソー 3 ーフエノキシナテルホスホン酸 ジメテル (1.70g, 5.94 m mol)を無水 THP(12ml)に溶 かしてアルゴン気流下0℃で加え1時間半接押し た。上記で作製したアルデヒドエステルの反応洗 合物を注射器でとつて加えた。更に残液を無水 THF (3ml)で3団洗浄して加え、宝温で30分間

都被(10㎡)を加え、酢酸エデル(50㎡×4)で 抽出し、ついで酢酸エデル増を水(50㎡)かよび 地和食塩水(50㎡)で洗い、無水酸酸ナトリウム で乾燥酸離した。その残渣からカラムクロマトグ ラフィー(シリカゲル:酢酸エデル/シクロヘキ サン=1:2)を用いて副生成物を除去した。と の油状物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲ ル:酢酸エデル/シクロヘキサン=1:5)で分 触精製すると、純粋な16-メデルー15-ボキ ソー16-フエノキシー2,5,6,7,18,18, 20-ペプタノルー3,3,4,4-デトラデヒド ロー4,8-インターmーフエニレンPGI;メデル エステル、11-アセタート(11421g,234 mmo&)が70.85の収率で得られた。との構造は 以下のデータにより確認した。

提拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水

m. p. 185~1385℃(酢酸エテルメンクロヘ キサンから再結晶、白色針状結晶)

IR (KBr法): 2980, 2940, 2208, 1738, 1708, 1633, 1598, 1486, 1468, 1436, 1378, 1336, 1285, 1232, 1202, 1155, 1057, 1007, 977, 939, 889, 869, 853, 822, 794, 759, 749, 727, 699, 632, 612 cm<sup>4</sup>

NMR (100 MHs, CDC 3s, 8):1.52(3H, s):1.56(3H, s):1.70(3H, s):1.94-2.70(2H, m):
270-3.02(1H, m):3.47-2.73(1H, m):
3.82(3H, s):4.79-5.10(1H, m):5.10
-5.38(1H, m):6.50-7.40(10H, m)

MASS (EI 由 m/•): 488 (M+)

(以下介白)

### 突胎例 1

2.5.6.7-テトラノル-4-オキサ・4. 8-インターm-フエエレンPGI,メテルエス テル(154) およびその15-エピ体(155)

15-オキソ-2,5,6,7 -テトラノル-4-オキサ-4,8 - インタ-m-フエニレン

## 特開昭 62-265279 (163)

PGI2メナルエステル、11-Tセタート(470

W. 1.09 mmol)をメタノール(20私)に否か
し、この溶液に三塩化セリウム・7水和物(528

W. 1.42 mmol)を加え、0℃に冷却し、水果化
水ク製ナトリウム(50%、1.31 mmol)を加え
た。0℃で10分間撹拌した後、飽和炭酸水梨ナ
トリウム水溶液(5%)を加え、濃縮した。残液
に即腰エナルを加えて生じた沈酸を沪逃し、沈殿
を酢酸エナルで3回流い、戸液を合わせて、水、
飽和食塩水で洗つた。無水硫酸マグネシウムで乾

像後晩額すると470%の油状物が得られた。

次にアルゴン宮田気下で、この油状物を無水メタノール(10%)に溶かし、ナトリウムメトキンドのメタノール溶板(5.22規定、0.10%、0.545mmol)を加え、窓區で2時間撹拌した。この反応溶液を酢酸で中和し、湯越後、水(20%)を加え、酢酸エテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水碗酸マグネシウムで乾燥後

ム ( ンリカゲル: 酢酸エチルノンクロへキサンー 6 / 1 ) で分離精製すると、低低性の留分として 白色結晶の 1 5 - エピー 2 . 5 . 8 . 7 - ナトラ ノルー 4 - オキサー 4 . 8 - 4 ンターmーフエニ レンPG I 2 メチルエステル ( 1 6 8 時、 0.4 3 mmol 、収率 3 9.5 %) および高低性の留分とし て日色結晶の 2 . 5 . 6 . 7 - テトラノルー 4 - オキサー 4 . 8 - 4 ンターmーフエニレンPG I 2 メチルエステル ( 1 4 1 時、 0.3 6 mmol 、収率 3 3 1 %) が得られた。これらの構造は以下のデータにより確認した。 2 . 5 . 6 . 7 - テトラノ ルー 4 - オキサー 4 . 8 - 4 ンターmーフエニレンPG I 2 メチルエステル
m.p.: 98-98.5℃ ( 酢酸エナルより再結晶)

激縮した。得られた残渣をメルク社ローバーカラ

m·p· : 98-98.5℃ (酢酸エテルより再結晶) IR (KBr法):3400.2970,2940. 2870.1740,1620.

1 3 8 0 , 1 3 1 0 . 1 2 8 0 .

1 2 7 0 . 1 2 5 0 . 1 2 0 0 .

1 1 1 0 . 1 0 8 0 . 1 0 3 0 .

1 0 1 0 . 9 9 0 . 9 6 0 . 9 3 0 .

9 0 0 . 8 7 0 . 8 4 0 . 8 1 0 .

7 7 0 . 7 3 0 . 7 0 0 . 8 2 0 .

NMR (400MHz.CDC13.8):0.91

(3H.t.J-6.8Hz);

1.25~1.45(6H.m);

1.45~1.65(2H.m);

1.95~20(1H.m);

205(1H.ddd.J-5.4.
88.13.7Hz); 235~

240(1H.m); 245

(1H.q.J-8.4Hz);

265(1H.ddd.J-6.4.);

3.45 (1H.t.J-8.4 Hz); 3.79 (3H.s); 3.85~3.95 (1H.m); 4.05~4.15 (1H.m); 4.72 (2H.s); 5.20 (1H.ddd.J-5.4. 7.3.8.4 Hz); 5.55~ 5.7 (2H.m); 6.7~6.8 (3H.m)

1490.1470.1440.

MASS(EI法、m/e):390(M<sup>+</sup>) 元素分析

計算値(C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub>として) 実測値
C: 67.67 C: 67.42
H: 7.74 H: 7.64
15-エピー2.5.6.7-チトラノルー4
-オキサー4.8-4ンターm-フェニレン
PGI<sub>2</sub>メチルエステル
m.p. 64~65℃(エーテルノへキサンから

# 特開四62-265279 (164)

#### 再结品)

IR(KBr法):3350.2940.2870.
1780.1740.1620.
1590.1490.1460.
1440.1370.1280.
1220.1190.1120.
1020.960.890.

NMR (400MHz.CDCl<sub>3</sub>.8): 0.90(3H.t.J=6.6Hz): 1.25~
1.5(5H.m): 1.5~
1.65(2H.m): 1.65~
1.7(1H.m): 1.9~
1.95(1H.m): 2.07

7 3 0 . 6 0 0 cm<sup>-1</sup>

(1H.ddd.J-50. 83.137Hs); 245~ 255(1H,m); 262 (1H.dt.J-6.5. 127Hz): 251(1H. t.J-24Hz): 279 (3H.s): 29~40 (1H.m): 41~42 (1H.m): 472(2H. s): 5.22(1H.ddd. J-50.6.5.24Hz): 5.6~278(2H.m): 6.73(1H.dd.J-1.5. 7.5Hz): 6.77(1H.t. J-7.5Hz): 6.82(1H.

MASS(EI法、m/e):390(M<sup>+</sup>) . 高分無能マススペクトル

計算数(C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>O<sub>8</sub>.M<sup>+</sup>) 390.2042 実際値(M<sup>+</sup>) 390.2046

突施例 2

<u>2 . 5 . 6 . 7 - テ</u>トラノルー4ーオキサー4 .

8-4×3-m-7x=v×PGI<sub>2</sub> (156)

2,5.8.7-テトラノル・4-オキサー4.8-1ンターm-フェニレンPGI2メテルエステル(110号、0.28mmel)をメタノール(10配)に溶かし、この溶液に1規定の水酸化ナトリウム水溶液(1.5配.1.5mmel)を加え窒値で2時間撹拌した。反応復合物を凝縮し、幾億に水(10配)を加え、1規定塩酸にてpH-4とし、酢酸エテルで3回抽出した。有機増を合わせて、飽和食塩水で洗い、無水酸酸マグネンウムで乾燥砂砂であと101号の組結品が得られた。この

租結晶を酢酸エナルで再結晶すると白色結晶の2. 8,6、7ーナトラノルー4ーオキサー4.8ー 1ンターエーフエニレンPGI<sub>2</sub>(82%、0.22 mmol)が77.9%の収率で得られた。この構造 は以下のデータにより確認した。

M.P. 1 4 4 ~ 1 4 4 5 T

IR(KBr法): 3400,2930,2860.
1770,1610.1690.
1490,1460.1430.
1290,1200.1120.
1080.1010.970.
940.860.790.760.

NMR (400MHs.DMSO-d<sub>6</sub>.8): 0.88
(3H.t.J-6.4Hs);
1.2~1.5(8H.m);
1.65~1.75(1H.m);
2.16(1H.q.J-8.0

特開昭62-265279 (165)

m); 3.35~3.45(1H.m);
m); 3.7~3.8(1H.m);
3.8~4.0(1H.m);
4.84(2H.a); 4.55~

Hz); 24~26(1H,

47(1H.m); 48~ 49(1H.m); 507

(1 H . q . J - 7.5 Hz); 5.46 (1 H . d d . J -6.2 . 1 6.4 Hz); 5.61

( 1 H . d d . J = 8 0 . 1 5.4 Hz ); 6.7 0 ( 3 H .

ı )

高分解能マススペクトル

MASS(EI法、m/e):376(M<sup>+</sup>)

計算値(C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub> . M<sup>+</sup>) 3 7 6.1 8 6 6 契測値(M<sup>+</sup>) 3 7 6.1 8 6 3

#### 奥施例 3

シウムで乾燥後濃縮すると 1 1 2 町の租結品が得られた。この租結品を酢酸エチルで再結品すると、日色結晶の 1 8 - エピー 2 、5 、6 、7 - テトラノルー 4 - オキサー 4 、8 - インターエーフェニレン PG I 2 (8 2 町、0.2 2 mmol)が 7 0.4 %の収率で得られた。この構造に以下のデータにより確認した。

M.P.: 138~1385 T

2850.1740.1710.

1620.1590.1490.

1460.1420.1370.

1380.1320.1280.

1190.1150.1120.

1080.1020.950.

4 9 0 cm -1

730.720.600.670.

IR(KBr法): 3470.2950.2920.

18-エピー2、5、6、7-テトラノルー4 - オキサー4、8-インターm-フエニレン PG I 2 (167)

15~エピー2、5、6、7~テトラノルー4

ーオキサー4、8~インターmーフエニレンPGI2

メテルエステル(120号、0.31mmol)をメ

メノール(10m4)に形かし、この裕液に1規定
の水酸化ナトリウム水溶液(1.5mk、1.5mmol)を加え電區で2時間接押した。反応混合物を設縮
し、幾度に水(10m1)を加え、1規定塩酸にて
pH=4とし、酢酸エナルで3回抽出した。存後
服を合わせて飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネ

NMR ( 4 0 0 MHz . DMSO-da . 8 ) : 0.8 7

(3 H . t . J - 6.7 Hz);

1.2 ~ 1.5 (8 H . m);

1.6 ~ 1.8 (1 H . m);

2.16 (1 H . q , J - 8.0

Hz); 2.4 ~ 2.6 (1 H .

m); 3.35 ~ 3.45 (

1 H . m); 3.7 ~ 3.8 (

1 H . m ): 3.9~4.0 (

1 H . m ) : 4 6 3 ( 2 H .

•); 455~47(1H.

m); 48~49(1H, m); 507(1H,q,

J = 7.6 Hz ); 5.4 7 (

1 H , d d , J = 5.9 ,

.

1 5.4 Hz); 5.62 (1 H . d d . J = 8.0 . 1 5.4 Hz);

5.65~5.8(3H.m)

# 特開昭62-265279 (166)

MASS(EI法、m/•):376(M<sup>+</sup>) 元素分析

計算値(C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub>として) 実別値

C : 8 7. 0 0

C: 6 & 6 1

H: 7.50

H: 7.49

## 夹加例 4

20 m - ホモー 2 . 5 . 6 . 7 - テトラノルー 4 - オ + サ - 4 . 8 - インター m - フエニレン PG I<sub>2</sub> メナルエステル ( 1 5 8 ) およびその 1 5 - エビ体 ( 1 5 9 )

で洗つた。無水保護マダキシウムで乾燥後、醤油 した。

次に得られた抽状物をアルゴンお田気下で無水メタノール(30㎡)に形かし、この溶液にナトリクムメトキンドのメタノール溶液(322規定、033㎡、170mmcl)を加え、電温で20時間が伴した。この反応板を静酸で中和し、腰部を急和食塩水で洗い、無水保険マグネンウムで花焼し、機能した。得いた機能をメルク社ローバーカラム(シリカゲル:酢酸エナルノンクロヘキサン4:1)で分離精製すると低極性の留分としてロウル・1)で分離精製すると低極性の留分として白色結晶の15-エピー20a-ホモー2.5.8.7-ナトラノルー4-オキサー4.8-1ンター加ーフエコレンPGI2メナルエステル(655号、1.62mmcl、収率47.7%)および高値性の留分として白色結晶の20a-ホモー2.5.6.

HO OH

159

15-オキソー20s-ホモー2、5.8.7
ーナトラノルー4ーオキサー4.8-4ンターm
ーフエニレンPGI2メテルエステル、11ーベン
ゾアート(1.72g、3.40 mmol)をメタノール
(70 xx) 化溶かし、この溶液化三塚化セリウム
7 水和物(1.65g、4.42 mmol)を加えて、一
20℃に冷却し、水果化ホウ黒ナトリウム(51.8

W、1.35 mmol)を加えた。-20℃で30分間
機坪した後に、飽和炭酸水果ナトリウム水溶液
(1.5 xx)を加え、超越した。残渣に酢酸エテル
を加えて、生じた沈酸を評過し、沈酸物を酢酸エテル
を加えて、生じた沈酸を評過し、沈酸物を酢酸エテルで3回洗い、評級を合わせて水、飽和食塩水

m-フエニレンPGI2メナルエステル(596%、
148mmol、収率 43.4%)が得られた。これら
の構造に以下のデータにより確認した。
20s-ホモー2、5、6、7ーテトラノルー4
-オキサー4、8-インターm-フェニレンPGI2

m・p・9 5.8~9 6 ℃ (酢酸エチルノヘキサンから再放品)

メチルエステル

IR(KBr注): 3300.2950.2920.
2850.1750.1620.
1590.1480.1480.
1430.1370.1320.
1290.1220.1190.
1180.1110.1060.
1030.970.950.
950.920.890.860.

## 特開昭62-265279 (167)

```
NMR (400MHz.CDC1,.8): 090 (3H.
                                          6.8 (3 H . m )
                              MASS(EI法、m/・):404(M+)
           t . J = 6.8 Hz ) : 1.2 ~
           1.7 (10 H.m): 1.8 5
                              兄累分析
           ~195(1H.m);
                              計算値 (Can Han Oa として) 実測値
                                C: 6 8 2 9
           205(1H.ddd.J-
                                                  C: 8 & 1 2
                               H: 7.97
           49.84,139Hz);
           225~235(1H.m);
                              18-エピー201-ホモー2,5,6.7-
           246(1H.q.J-83
                             ナトラノルーィーオキサー4.8 - インターm
          Hz); 265(1H.dt.
                             ーフエニレンPGI2メチルエステル
           J-88.129Hg);
                              m.p. 9 2 5~ 9 3℃ (酢酸エチルノヘキサン
           347(1H.t.J-83
                             から再結乱)
           Ha); 3.79(3H.a); IR(KBr法); 3250.2930.2860.
           385~40(1H.m):
                                         1750.1620.1590.
           41~42(1H.m);
                                          1490,1460.1440.
           472(2H.a); 520
                                          1430.1380.1310.
           (1H.ddd.J-49.
                                          1300,1230,1190.
           68,83Hz): 656~
                                         1110,1080,1040.
           5.7 (2H.m); 6.7~
                                          1000.980,960.
            890.860.830.810.
                                           Hz); 56~5712H.
           680,650,580,540,
                                           m): 673(1H.dd.
           4 8 0 cm -1
                                            J = 1.5, 7.3 Hz); 6.7 7
NMR (400MH2, CDC138): 0.89(3H.
                                           (1H.t.J-7.3Hz);
           t . J = 6.8 Hz): 1.2~
                                            6.82(1H.d.J-7.3
           1.7 ( 1 1 H , m ) ; 1.8
                                           Hz)
                               MASS(EI法、m/・):404(M<sup>+</sup>)
           ~ 1.9 ( 1 H . m ); 2 0 8
                                元素分析
           (1H.ddd.J-49.
                                計 34値(C23H32O6として) 突剥値
           83.137Hs):245
           ~ 2.5 5 ( 1 H . m );
                                   C: 6 8.2 9
                                                 C: 6 8 0 9
                                 H: 7.97
           2.62(1H.dt.J-
                                              H: 7.97
            6.8.13.7 Hz):3.51
                              実施例 5
            (1H.t.J-85Hs);
                                201-ホモー2,5,6,7ーテトラノルー
            3.79(3H.a); 39~
                                4-オキサー4.8-1ンターmーフエニレン
            4.0 (1 H . m) : 4.1~
                                PGI2 (160)
            4.2(1H.m):4.72
            (2H.s); 5.22(1H.
            ddd. J - 49.68.85
```

# 特開昭 62~265279 (168)

- ナトラノルー 4 - オキサー 4 . 8 - インメーロ COOH ーフエニレン PGI2 (1612P、Q41 mmol) が720%の収率で得られた。この構造は以下の データにより確認した。

m.p. 1 3 6 ~ 1 3 7 T

IR(KBr法): 3380.2940.2870. 1770,1750,1620. 1595,1490,1460. 1440,1300,1200. 1170,1120.1080, 1030.990.970, 950.890.850.840. 800.770.730cm-1

NMR ( 4 0 0 MHz . DMSO-d . . 8 ) : 0.8 ~ 0.9 ( 3 H . m ); 1, 2~ L 5 ( 1 0 H . m ) ; L 6 5 ~ 1.75(1H,m); 216 (1H.q.J-&0Hz);

₫н 1 6 0

201-ホモー2.5,6,7ーテトラノルー 4 ーオキサー 4 、8 ーインターm ーフエニレン PGI: メナルエスナル ( 23 0 時、 0.5 7 mmol) をメメノール(20叫)に辞かし、この善故に1 規定の水酸化ナトリウム水酸核( 8 M 、 3 mmol ) を加え、富磁で3時間提择した。皮店及合物を凝 始し、残骸に水(15x4)を加え、1規定塩酸に てpH+4とし、酢ロエテルで3回抽出した。有 機器を合わせて、飽和食塩水で洗い、紙水硫酸マ グネシウムで乾燥袋、歯紡寸ると 2 1 4 時の租舶 品が得られた。との抵結品を酢酸エナルで再給品 すると白色結晶の208ーホモー2、5、6、1

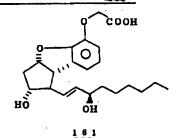
> 245~26(1H.m); 135~145(1H.m); 165~18(1H.m); 19~40(1H.m); 455~465(1H.m); 463(2H.s):48~ 49(1H.m); 507 (1H.q.J-7.3Hz); 5.4811H.dd.J-6.3 . 1 5.1 Hz ) : 5.8 1 ( 1 H . d d . J - a o . 1 5 1 Hg ); 5 7 0 ( 3 H . • )

MASS(EI法、m/e):390(M+) 高分解能マススペクトル

計算值(C22H30O4,M+):390.2042 実謝値(M<sup>+</sup>) 3 9 0.2 0 1 2

突旋例 6

15-エピー201-ホモー2.5.6,7-ナトラノルー4ーオキサー4.8ーインタール フエユレンPGI2 (161)



18-24-201-2-2.5.6,7-ナトラノルーミーオキサーミ。ミーインメーロー フエニレンPGI1メナルエステル(350叫、 Q 8 7 mmol )をメダノール(20%)に浴かし、 との溶散に1規定の水酸化ナトリウム水溶液(3) ad、3 mmol)を加え、塩温で3時間撹拌した。 反応進分物を過縮し、幾強に水(15㎡)を加え、 1規定基限にてpH-4とし、酢酸エチルで3四 抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水で洗い、

## 特開昭62-265279(169)

無水吸取マグネンウムで乾燥後、濃粒すると278 時の租納品が得られた。この租納品を酢取エナル で再結晶すると、白色紡品の15-エピー20 a-ホモー2、5、6、7-ナトラノルー4-オキサー 4、8-インターm-フエニレンPGI<sub>2</sub>(224 時、0.57mmol)が66.0%の収率で得られた。 この構造は以下のデータにより確認した。

m.p. 136.5~137.5°C

IR(KBr法): 3380.2960.2930.

2860.1760.1710.

1620.1600.1490.

1460.1480.1380.

1360.1320.1280.

1270.1200.1170.

1130.1070.1030.

1010.960.930.

890,880,850.830.

800,780.740,720.

610,580 cm -1

NMR ( 4 0 0 MHs . DMSO-d. . 8 ) : 0.8 6

(3H.t.J-68Hz);

12-15(10H.m):

1.70 ( 1 H . 4 dd . J -

5.9,9.5.12.9 Hz);

216(1H, q, J-83

Hz); 245~2611H.

m): 335~345(1H,

m): 175~ 185(1H.

m): 39~40 (1H.m);

485~465(1H.m);

483(2H, a):475~

485(1H.m); 50~

5.1(1H.m): 5.47

( 1 H , d d , J - 6 1 ,

1 5 4 Hz ) ; 5 6 1 1 1 H .

dd. J-83, 15.4 Hz);

6.65~6.8(3H.m)

MASS(EI法、m/e):390(M<sup>+</sup>)

元素分析

計算値(C<sub>22</sub>H<sub>00</sub>O<sub>8</sub>として) 実測値

C: 6 7. 5 7 C: 6 7. 5 5

H: 7.74 H: 7.82

突施例 7

16-5+1-2.5,6.7.18.19.

20-~ アタノルー 4-オキサー 4 , 8-1ン

ターmーフエニレンPGI2メチルエステル

(162)およびその15-エピ体(183)

18-メテル-15-オヤソ-2.5.6.7.

18.19.20-ヘブタノル-4-オキサー4.

8-4ンターm-フェニレンPGI2メテルエステル、11-ベンゾアートに177分、3.81mmol)をメタノール(70㎡)に溶かし、この溶液に三塩化セリウム・7水和物(1.85分、4.95mmol)を加え、-2.5℃に冷却し、水果化ホウ素ナトリウム(8.77号、1.62mmol)を加えた。-2.5℃で1時間撹拌した後に、飽和炭酸水果ナトリウム水形液(2.0㎡)を加え、濃縮した。投資に酢酸エテルを加えて、沈酸を計過し沈酸物を即酸エテルで3回洗い、評液を合わせて水、飽和食塩水で洗つた。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。

次に得られた袖状物をアルゴン努囲気下で無水メタノール(30 %) ) に帮かし、この形態にナトリウムメトキンドのメタノール溶液(5.2 規定、0.3 6 %, 1.9 0 mmol) ) を加え、盆温で20時

# 特開昭62-265279 (170)

間提拌した。この反応放を酢酸で中和し、濃縮後、 水を加え、酢配エチルで抽出した。有機層を負和 食塩水で洗い、無水焼酸マグネシウムで乾燥し濃 縫した。役られた残渣をメルク社ローパーカラム ( シリカグル: 酢酸エナルノシクロヘキサン= 4 :1)で分階材製すると低磁性の留分として白色 結晶の16ーメナルー15ーエピー2、5、8、 7 . 1 8 . 1 9 . 2 0 - ヘプタノナルー4 - オキ サー4.8-1ンターmーフエニレンPGIaメチ ルエステル( 6 5 3 mg、 1.8 0 mmol 、収率 4 7.3 %)および高係性の智分として日色結晶の16-メチルー2、5、6、7、18、19、20-~ プタノルーもーオキサーも、8 ーインター皿ーフ エニレンPGI2メチルエステル(510mg、 1.4 1 mmol、収率 3 7.0 %) が得られた。これ らの構造は、以下のデータにより確認した。 16-1+1-2.8.6.7.18.19. 20-ヘプタノルー4ーオキサー4,8-1ンタ

-m-フエユレンPGI。メチルエステル m.pl31~132℃(酢酸エチルから再結晶) IR(KBr法): 3300.2960.2900. 1760.1740.1620. 1590.1480.1460. 1380.1300.1240. 1210.1190.1180. 1120.1080.1030, 1010.980.980. 900.860.850.830. 790.760.730.880. 510.650.360cm-1 NMR (400MHs.CDC1, . 8): 0.98 (3H.d.J=66Hz): 0.97(3H.d.J-6.6 Hs); 1.65~18(1H, m): 20~21(1H.m); 204(1H.m.ddd.

J-5.5, 8.8, 1.8 Hz):

2.46(1H, q, J-8.8

Hz): 2.5~2.6(1H,

m): 2.66(1H, ddd,

J-6.4, 7.3, 1.8 Hz):

3.46(1H, t, J-8.5

Hz): 2.79(3H, z):

3.66(1H, t, J-6.6

Hz): 3.92(1H, dt,

J-6.4, 8.5 Hz): 4.72

(2H, z): 5.19(1H,

ddd, J-5.3, 7.3,

8.5 Hz): 5.5~5.7

(2H, m): 6.7~6.8

(3H, m)

(3 H, m)
MASS(EI法、m/e) 3 6 2 (M<sup>+</sup>)
元素分析

計算値(C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>として) 異測値

C: 6 6.2 8 C: 6 5.4 6
H: 7.2 3 H: 7.1 8

1 5 - メテルー 1 5 - エピー 2 . 5 . 6 . 7 .

1 8 , 1 9 , 2 0 - ヘブタノルー 4 - オキサー 4 ,

8 - インターローフエニレン PG I 2 メテルエステル

m・P・1 1 1.5 ~ 1 1 2.5 ℃ (酢酸エテルノヘキサンから再始品)

IR(KBr法): 8380,3320,2980,
2930,2870,1770.
1610,1590,1490,
1460,1440,1410,
1390,1360,1300,
1290,1280,1200,
1180,1120,1070,
1040,970,940.
900,890,860,840.

特開昭 62-265279 (171)

NMR ( 4 0 0 MHz , CDC i 3 , 8 ) : 0, 9 4 ( 3 H , d , J - 8 8 Hz ) :

0.98 (3H,d,J-a.8

Hz): 1.55~1.65(1H,

m); 1.7-1.9 (2H,

m):208(1H,ddd.

J-62,88,138Hz);

2 4 5 ~ 2 5 5 ( 1 H , m );

263(1H, ddd, J-

6.4 , 7.3 , 1 9.8 Hz );

3. 6 2 ( 1 H , t , J = 8.5

Hz); 279(3H, s);

19~40(2H.m);

472(2H, a); 5.23

( 1 H . d d d . J = 5.2 .

7.3 . 8.5 Hz ) ; 5.6~

5.7 5 ( 2 H , m ) : 6.7 3

(1H, dd, J = 1.5,

7.8 Hz); 6.7 7 (1 H, t, J = 7.8 Hz); 6.8 ~

6.8 5 (1 H , m )

MASS(EI法、m/e): 3 6 2 (M<sup>+</sup>)

元累分析

計算値(C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>として)

突厥值

C: 6 6.2 8

C : 6 6.1 7

H: 7.23

H: 7.2 6

実施例 B

1 5 - メチルー2 , 5 , 6 , 7 , 18 , 19 ,

20-ヘプタノルー4-オキサー4、8-イン

ターm - フエニレンPGI<sub>2</sub>(164)

HO OH

1 5 4

15-1+1-2, 5, 5, 7, 18, 19,

20-ヘプタノルーもーオキサーも、8-インタ

- m - フエニレン P G I 2 メチルエステル ( 2 2 0 啊、 O 6 J mmol ) をメタノール ( 1 2 0 mJ ) に

裕かし、この裕被に1規定の水酸化ナトリウム水

溶液(3 x4、3 mmol)を加え、窓温で3 時間後

搾した。 反応退合物を機縮し、機強に水(15㎡)

を加え、1規定塩酸化てpH-4とし、酢酸エナ

ルで 3 回抽出した。有俄層を合わせて、飽和食塩

水で洗い、無水隙間マグネシウムで乾燥後、腰鰭

すると 2 1 8 9の租結晶が得られた。この租結晶をエタノール/酢酸エチルで再結晶すると白色結

品の16-メナルー2,5,6,7,18,19.

20-ヘブタノルルーもーオキサーも、8-1シ

•

ターm ーフエニレン P G I <sub>2</sub> ( 1 5 8 mg 、 0. 4 5

mmol)が74.7%の収率で得られた。この存造 は以下のデータにより確認した。

m.p. 1 4 0 ~ 1 4 1 °C

IR(KBr法): 3370.2960,2930,

1770,1750,1616, 1590,1490,1460.

1430,1380,1290,

1250,1200,1110.

1080,1030,1010,

970,950,890,860,

790.760,730,710.

500.440 cm-1

NMR ( 4 0 0 MHz , DMSO-ds , 8 ) : 0.86

(3H,d,J=68Hz);

0.88 (3 H . d . J = 6.8

Hz); 1,55~1.65(1H,

m); 171(1H. ddd.

J = 5.9.9.8 , 13.2 Hz);

2 1 8 ( 1 H , q , J = 7. 9

Hz): 245~255(1H,

m): 335~345(1H.

# 特開昭 62-265279 (172)

m); 265~28(2H,
m); 455~465(1H,
m); 464(2H, s);
48~49(1H, m);
50~51(1H, m);
546(1H, dd, J=66
154Hs); 561(1H,
dd, J=7.9, 154Hs);

6.65~6.75(3H,m)

MASS(EJ法、m/e):348(M<sup>+</sup>)

高分解能マススペクトル

計算値(C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub>, M<sup>+</sup>) 348.1573

実拠値(M<sup>+</sup>)

3 4 8.1 5 8 8

#### 突施例 9

1 6 - メナル- 1 5 - エピー 2 , 5 , 6 , 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - ヘプタノル- 4 - オキサー 4 , 8 - インターm - フエニレン PG I (185)

た。この租結品をエタノールで再結品すると日色 結品の16-メチルー15-エピー2,5.6, 7,18,19,20-ヘプタノルー4-オキサー 4,8-1ンターmーフエニレンPGI<sub>3</sub>(160 時、0.46mmol)が59.5%の収率で得られた。 この構造は以下のデータにより確認した。 m.p.148~149℃

IR(KBr法): 3360,2960,2930,
2890.1740.1710,
1520.1590.1490.
1460.1425.1360,
1320.1280.1260.
1200.1070.1020.
1010.990.960,
940.890.860.810.

NMR ( 4 0 0 MHz. DMSO-dg. 8 ): 0 8 5

600.570.480 cm-1

16-メナル-18-エピー2.5,6.7、
18.39,20-ヘプタノルー4-オキサー
4.8-1ンターmーフェニレンPGI2メナルエスナル(280時、0.77mmol)をメタノール
(20時)に溶かし、この溶液に1規定の水酸化ナトリウム水溶液(3時、3mmol)を加え、設置で3時間授拌した。反応混合物を過縮し、残液に水(15時)を加え、1規定塩酸にてpH-4とし、降酸エナルで3回抽出した。可根層を合わせて、飽和食塚水で洗い、添水硫酸マグネンウムで乾燥後、癌糖すると269時の超結晶が得られ

(3H, d, J = 68Hs): 086 (3H.d.J-68 Ha): 1.55~1.75(2H. m):219(1H,q.J - B 3 Hz ) ; 2 4 5 ~ 2 5 5 (1H.m): 342(1H. t . J - 8 8 Hs ) : 2 7 ~ 18(2H.m):46~ 465(1H.m):464 (2H. a): 48~485 (1H.m); 50~51 (1H.m): 847(1H. dd. J - 5.9 , 1 5.6 Hz ); 5.52(1H.dd.J-83 1 5.6 Hz ): 6.6 5 ~ 6.8 (3H.m)

MASS(EI法、m/e):348(M<sup>+</sup>) 元素分析

# 特開昭62-265279 (173)

計算値(C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub>として)

実測値

C : 8 5.5 0

C: 6 5.2 0

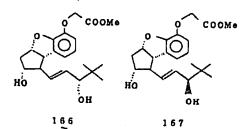
H: 6.9 4

H: 6.9 4

(以下介面)

## **実施例 10**

16,16-ジメチル-2,5,6,7,18, 19,20-ヘプタノル-4-オキサ-4,8-インタ・m-フエニレンPGI、メチルエステル (166)とそのエピ体(167)



16.16-ジメデル-15-オキソー2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノル-4-オ

キサ・4.8-インタ・ロ・フェニレンPGI: メテルエステル、11-アセタート(1.58, 4.46 mmol) をメタノールに溶かし、批拌しな がら、三塚化セリウム・7水和物(1.768. 4.7 mmol) を加えて溶かした。この混合溶液を

一10℃に冷却し、水業化水ク素ナトリウム (58.3 mg。1.54 mmo2)をゆつくり加え、そのまま20分別撹拌した。この反応溶液を0℃にもどし、均和炭酸水業ナトリウム水溶液(15 mg)を加え、炉退使、炉液を砂縮した。優端残骸に水(20 mg)を加え、酢酸エチル(50 mg×2回)で抽出し、酢酸エチル磨を水(20 mg×1回)及び飽和食塩水(20 mg×1回)で焼い、無水飢餓ナトリウムで乾燥後、機縮すると無色の油状物(1.62g)が得られた。

次にこの油状物をアルゴン雰囲気下で無水メタ ノールに溶かし似拌しながらナトリウムメトキシ ド(5.22 N,0.19 ml,0.97 mmo l) を加え、 室間で2.5時間撹拌した。この反応溶液を酢酸で 中和し、緩縮後水20 ml)を加え、酢酸エチル (50 ml×2回)で抽出し、酢酸エチル脂を水 (20 ml×1回)及び飽和食塩水(20 ml×1回) で洗い、無水碗酸ナトリウムで乾燥後、緩縮した。 接縮機密をメルタ社ローパーカラム(シリカゲル: 酢酸エテル/シクロヘキサンー2/1)で分離 精製すると、低極性の留分の16,16-ジメナル-15-エピー2,5。6,7,18,19,20-ペプタノル-4-オキサー4,8-インターエーフエニレンPGIs メナルエステル(収量536%,1.43 mmo2,収率36.7%)及び高低性の留分の16,16-ジメテル-2.5,6。7,18,19,20-ペプタノル-4-オキサー4,8-インターエーフエニレンPGIsメテルエステル(収量559%、1.49 mmo2, 収率38.3%)が得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

1 6 , 1 6 - ジメナル - 2 . 5 , 6 . 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - ヘプタノル - 4 - オキサ - 4 , 8 - インター m - ア エニレン P G I 。 メチルエステル m . p . 1 5 3.3 ~ 1 5 4.8 ℃ ( 再結森裕媒: 酢酸エチル/ n - ヘキサン - 3 / 2 )

### 特別的62-265279(174)

6 6.9 5

IR(KBr法) 3320,2960,2930,2870, 1765,1615,1590,1485, 1465,1440,1425,1375, 1360.1300,1240.1220. 1195,1160.1125,1090. 1075,1045,1000, 975, 950.895,860,830,785.

755.725.710.680.645cm<sup>-1</sup> NMR(400MHs,CDC13.8): 0.93(9H,4): 1.5-2,2(3H,m);2.46(1H,q,J-8.3 Hz);2.6-2.7(1H,m);3.46(1H,t,J -8.3HE);3,77(1H,d,J-6.3HE);... 3.79(3H.a):3.8-4.0(1H.m):4.72(2H, s);5,1-5,3(1H,m);5,6-5,8(2H,m);

MASS(EI法, m/e):376(M\*) 元举分析值

6.7-6.9(3H,m)

## 700cm-1

NMR(400MHs, CDC1s, 8): 0.98(9H,s);. . 1.5-1.7(2H,m)#; 2.0-2.2(1H,m); 2.54(1H.q.J-7.9HE);2.6-2.7(1H.m); 3.53(1H. t, J-#7.9Hz):3.79(3H.a); 3.81(1H,4,J=5.4Hz);3.9-4.0(1H,m); 4.72(2H,a):5.15-5.3(1H,m):5.6-5.8

MASS(EI法、m/e):376(M+)

(2H,m):6.7-6.9(3H,m)

#### 元常分析值

C 6 7.00 6 6.9 4 H 7.52 **実施例 11** 

計算値(CalHasOsとして)、契測値

16,16-V×+N-2,5.6.7,18. 19,20-~ アタノル-4-オキサ-4,8-インチーmーフエニレンPGI<sub>2</sub> (168)

計算値(CalHasOsとして) 実制値

67.00 H (%) 7.50 7.5.0

C (%)

ルエステル

16,16-ジメナル-15-エピー2,5,6, 7.18.19.20-ヘプタノル・4-オキサ

- 4 . 8 - インターm - フエニレン PGI: メナ

m.p. 108.7~110.0℃(海結品溶鉄:酢散 エケル/ローヘキサン,3/2)

IR(KBr法): 3300.2970.2940.2905.

2880,1760,1735,1665, 1620,1590,1490,1460,

1450,1430,1370,1360,

1350.1305.1280.1260.

1250, 1226, 1200, 1225,

1200,1120.1110. 995.

980,960,950,890,860.

830,795,765,750,725.

168

16.16-9++~-2.5.6.7.18. 19,,20-~ アタノル-4-オキサー4,8-イン チーm-フエニレン PGIaメナルエステル(320w。 0.85 mmod)をメタノール(3044) に裕かし、 氷冷下撹拌しながら 0.7 2 5 規定水酸化ナトリウム水 格赦(7.0 %, 5.1 mmol) を加え、窒息で1時 間撹拌した。との反応器液を強縮し、水(2044) を加え、1規定塩酸で中和後、酢酸エテル(50 #4×2回)で抽出し、能設エチル層を水(20#4 ×1回)及び飽和食塩水(20m/×1回)で洗い、

特開昭62-265279 (175)

790,770,750,725.695, 680cm-1

NMR(400MHs, DMSO-dg, 8): 0.86(9H, s);

1.6-1.8(1H,m):2.19(1H,q,J=8.3Hz);

2.4-2.6(1H,m);3.42(1H,t,J=8.3Hz);

3.59(1H,t,J-6.8Hz);3.7-3.8(1H,m);

4.5-4.6(1H,m);4.64(2H,a);4.7-4.9

(1H,m);5.0-5.2(1H,m);5.56(1H,dd,

J-6.8,15.6Hz);5.61(1H,d4,J=8.3,! ..

15.6Hz);6.6-6.9(3H,m)

MASS(EI法、m/a):362(M<sup>+</sup>)

高分解能マススペクトル

計算値 (CzoHzeOe,M\*) 3621729

実測値(M<sup>+</sup>) 362.1728

突病例 12

16.16-ジメナル-16-エピ-2.5,
6.7.18.19.20-ヘデタノル-4-オ
サナ-4.8-インタ-m-フエニレン PGI2

(169)

1)

0H

無水碗像ナトリウムで乾燥後機縮した。粉縮残渣

を酢酸エテル( 0.5 私 )、クロロホルム( 3 私 )

及びペンセン(1×1)に潜かして再結晶すると白

色結晶の16,16-ジメナル-2,5,6,7。

18,19,20-ヘプタノル-4-オキサ-4.

8-インタ~m~フエユレンPGI。 が得られた

(収量272W, 0.75 mmol, 収率: 88.2%)。

m.p. 159.9~161.0°C(再結品搭牒: #

娘エテル/クロロホルム/ペンセン= 0.5/3/

1R(KBr法): 3400,3200,2960,2870,

2750,2650,2550,1725.

1605.1470.1430.1390.

1360.1325.1300.1270.

1225,1185,1150,1080,

1070,1050,1025,1000.

955,905,880,860,830,

この構造は以下のデータにより確認した。

16,16-ジメナル-15-エピ-2,5。6,7。18,19,20-ヘプタノル-4-オキサ-4。8-インタ-m-フエニレンPGI,メナナルエステル(310を,0.82 mmole)をメタノールに溶かし、0.725規定水酸化ナトリウム水溶液を氷冷下撹拌しながら加え、窒盛で1時間撹拌した。との反応溶液に、1規定塩酸を加えて中和した後饅脳した。淡縮残強に水(20 ml)を加え、酢酸エナル(50 ml × 1回)及び飽和食塩水

(20 ml×1回)で洗い、無水配散ナトリウムで乾燥後、緩縮した。緩縮残盗を酢散エナル(3 ml)とローヘキサン(2 ml)に終かして再結晶すると白色結晶の16.16-ジメテル-15-エピー2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノルー4-オキサー4.8-インターm-フエニレンPGIa が得られた(収量290 mg,0.8 mmo& 収率97.2%)。この構造は以下のデータにより確認した。

m.p. 150.1~151.1℃(再結晶溶媒: 酢 愛エチル/n - ヘキサン、3/2)

IR(KBr 法): 3300,2970,2920,2870.

1750,1700,1610,1590,

1480,1480,1430,1410,

1320,1305,1280,1250,

1200.1180.1150.1115.

1100.1070.1050.1030.

1010,965,925,885,860,

795.770.720.695 cm -1

NMR(400MHs, DMSO-ds. 8):0.85(9H.a);

1.6-1.8(1H,m);2.2(1H,q,J-8.3Hz);

2,4-2.6(1H,m);3.42(1H,t,J-8,3

Hs.);3.5-3.8(2H.m);4.64(2H.e);

4.5-4.7(1H,m);4.7-4.9(1H,m);5.0

-5.2(1H,m):5.53(1H.dd,J-6.6.

15.4Hm):5.63(1H,dd.J-8.3.15.4

Hs):6.6-6.9(3H,m)

MASS(EI 法, m/+):362(M+)

兄素分析值

計算値(CzoHznOgとして) 実訓値

C (%) 6 6.2 8

6 6.1 4

H (%) 7.23

7.32

#### 突然例 13

16,18-ジメナル-2,5,6,7,19, 20-ヘキサノル-4-オキサ-4,8-インタ - m-フエニレン PGI<sub>2</sub> メナルエステル (170)

縮した。級翰残盗化水(20㎡)を加え、酢漿エナル(50㎡×2回)で抽出し、酢酸エテル層を水(20㎡×1回)及び飽和食塩水(20㎡×1回)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後級離すると油状物(1.218)が得られた。

とその15-エピ体(171)

16.16-ジメチル-15-オキソ・2,5。6,7.19,20-ヘキサノル-4-オキサー4,8-インターm-フェニレンPGIョメテルエステル、11-アセタート(1.229.2.84 mmos)をメタノール(80㎡)に落かし、三塩化セリウム・7水和物(1.289,3.41 mmos)を加えて溶かした。この混合溶液を-10℃に冷却し、水米化ホウ素ナトリウム(42%,1.13 mmos)をゆつくり加え、そのまま20分間提择した。この反応溶液を0℃にもどし、飽和炭液水素ナトリウム水溶液(20㎡)を加え、产過後優

-m-フェニレン PGI<sub>2</sub>メナルエステル (収量476%, 1.22 mmos 、収率43.6%)及び高極性の智分の16.16-ジメナル-2.5.6,7.19.20-ヘキサノル-4-オキサー4,8-インターm-フェニレン PGI<sub>2</sub> メナルエステル (収量493%, 1.26 mmos 、収率45.1%)が得られた。とれらの構造は以下のデータにより確認した。

16,16-ジメテル-2,5,6,7,19, 20-ヘキサノル-4-オキナ-4,8-インタ -m-フエニレンPGI。メテルエステル m.p. 1326~1332℃(再結晶搭鉄:酢 改エテル/コーヘキサン、2/3)

IB(KBr法): 3350,2970,2930,2880. 1765,1620,1595,1490. 1465,1440,1380,1300, 1240,1195,1160,1125, 1090,1075,1050, 995.

## 特開昭62-265279 (177)

980.955.896.860.830.

785,760.730,710.680cm-1

NMR(400MBz,CDC13,8):0.86(3H,s);

0.88(3H,t,J-7.8Hz);0.89(3H,s);

1.2-1.5(2H,m);1.7-1.9(1H,m);2.0
2.2(1H,m);2.2-2.4(1H,m);2.49(1H,

q,J-8.0Hz);2.6-2.8(1H,m);3.48(1H,

t,J-8.0Hz);3.79(3H,s);3.87(1H,d,J

-6.8Hz);3.9-4.0(1H,m);4.73(2H,s);

5.1-5.3(1H,m);5.63(1H,dd,J-8.0,

15.6Hz);5.69(1H,dd,J-6.8.15.6Hz);

6.7-6.9(3H,m)

MASS(EI 法、m/e):390(M +)

#### 元素分析

計算値(C:2H30O6として) 契例値 C (%) 67.67 67.62 H (%) 7.74 7.80

16,16-ジメチル-15-エピ-2,5.

2.55(1H,q,J-7.7Hz);2.6-2.7(1H,m);3.53(1H,t,J-7.7Hz);3.79(3H,s);3.8-4.1(2H,m);4.73(2H,s);5.2-5.3(1H,m);5.68(1H,dd,J-7.7.15.6Hz);5.74(1H,dd,J-5.6.15.6Hz);6.7-6.9(3H,m)

MASS(EI法、n/e):390(M+)

## 元素分析

計算値(CaaHsoOc として) 実別値 87.67 67.63 7.74 7.79

# **実施**例 1.4

16,16-ジメチル-2.5,6.7,19, 20-ヘキサノル-4-オキサ-4.8-インタ - m - フエニレン PGI<sub>2</sub> (172) 8,7,19,20-ヘキサノル-4-オキサー
4,8-インターm-フエニレン PGI<sub>2</sub> メテルエステル

m.p. 9 0.3 ~ 9 1.2 ℃ ( 再結晶溶媒:酢酸エチル/n - ヘキサン、3/2 )

Fル/n - ペキサン、3/2)
IR(KBr法): 3330,2970,2930,1760,
1735,1620,1595,1490,
1460,1450,1430,1375,
1350,1310,1275,1260,
1250,1225,1200,1110,
1100,1070,1030,1020,
980,965,950,890,855,
835,800,790,765,730,
705cm-1

NMR(400MHE,CDC1<sub>5</sub>,8):0.855(3H,s);
0.898(3H,s):0.873(3H,t,J=7.6Hz);
1.2-1.5(2H,m):1.4-1.6(1H,m):
1.7-1.8(1H,m):2.0-2.2(1H,m);

172

特開昭62-265279 (178)

無水焼酸ナトリウムで乾燥後機縮した。機械残骸をクロロホルム(2 mg)とローへキサン(1.5 mg) で再始品すると、白色結晶の16.16-ジメナル-2.5,6,7。19.20-ヘキサノルー4-オキサー4.8-インターm-フエニレンPGI: が得られた(収量287時.0.76 mmost、収率91.9%)。この構造は以下のデータにより確認した。

m.p: 78.2~80.0℃(再結晶溶媒:クロロホルム/n~ヘキサン、4/3)

IR(KBr法): \$380,2960,1730,1615,
1590,1480,1455,1430,
1370,1280,1260,1185,
1105,1020, 965, 940,
880,850,820,785,760.

NMR(400MHz,CDG15,8):0.84(3H,s); 0.88(3H,0):0.87(3H,t,J=7.6Hz);

173

1.2-1.5(2H,m);1.9-2.1(1H,m);
2.45(1H,q,J-8.0Hz);2.5-2.7(IH,m);3.45(1H,t,J-8.0Hz);3.4-3.8
(2H,m);3.85(1H,d,J-6.8Hz);3.8
-4.0(1H,m);4.65(1H,d,J-16.6
Hz);4.73(1H,d,J-16.6Hz);5.15.3(1H,m);5.5-5.7(2H,m);6.76.9(3H,m)

MASS(EI 法、m/e):376(M+)

高分解能マススペクトル

計算値(C<sub>2.1</sub>H<sub>2.8</sub>O<sub>5</sub>, M+) 3.7 6.1 8.7 1 実別値(M+) 3.7 6.1 8.8 6

実施例 15

18,16-ジナナル-15-エピ-2,5, 6,7,19,20-ヘキサノル-4アオキサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI<sub>2</sub>(173)

た。機糖残液を酢酸エテル(2.5 ml)とローへキサン(1.0 ml)で再結晶すると白色結晶の16,16-ジメテル-15-エピ-2,5.6,7,19,20-ヘキサノル-4-オキサ-4,8-インターm-フエニレンPGI。 が得られた(収量261m,0.69 mmol,収率85.7%)。この構造は以下のデータにより確認した。

m.p. 129.5~130.6℃(再結品溶媒:酢 酸エチル/エーヘキサン、5/2)

IB(KBr法): 3320,2970,2940,2880,
1755,1705,1620,1605,
1590,1480,1460,1430,
1415,1375,1340,1325,
1285,1270,1200,1190,
1155,1120,1105,1075,
1050,1040,1030,1010,
975,950,925,890,865,
830,795,770,765,730,

特開昭62-265279 (179)

700,660 cm -1

NMR(400MHz, DM80.8):0.77(3H, 8):

0.8(3H,a);0.7-0.9(3H,m);1.1-

1.4(2H,m);1.6-1.8(1H,m);2.2

(1H, q, J=8.3Hz):2.4-2.6(1H,m)

3.42(1H,t,J-8.3Hz);3.6-3.8

(2H,m):4.5-4.6(1H,m):4.64(2H,

a);4.7-4.9(1H,m);5.0-5.1(1H,

m);5.54(1H,dd,J-6.4,15.1Hz);

5.63(1H, 44, J-8.3, 15.1Hs); 6.6

-6.9(3H,m)

MASS(EI法、m/e):376(M +)

元素分析值

計算値(Ca18aaOe として) 実 測 値

c (%)

67,00

6 6.7 5

H (%)

7.50

7.50

#### 実施例 1\_6

16,16-91+2,5,6,7,20

トリウムの飽和水溶液を加え、エパポレータにてメタノールを除去した。残瘍に酢ぽエチル(50 wl)を加え、沈殿物を俨別し、さらに酢ぽエチル(30 wl×3)で沈般物を洗い、濃縮した。残値に水(50 wl)を加え、酢ሮエチル(80 wl×3)で抽出し、有機層を水(50 wl)、飽和食塩水(50 wl)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した煲盛縮すると1.70 gの抽状物が得られた。

-ペンタノル-4-オキサ-4,8-インタ-m -フエニレンPGI。 メチルエステル(1<u>7</u>4) およびその15-エピ体(1<u>7</u>5)

16.16-ジメテル-15-オキソ-2.5.6.7,20-ペンタノル-4-オキサ-4.8
-インターローフエエレン PGIs メテルエステル・11-アセタート(1.778,3.99 mmos)
をメタノール(100 xd) に溶かし、三塩化セリウム・七水和物(1.498,3.99 mmos) を加えて溶かし、氷冷下撹拌している中へ水素化ホウスナトリウム(61 m),160 mmos) を加えて30分間撹拌した。この反応温合物へ炭吸水果ナ

イー(シリカゲル:酢酸エチル/シクロへキサンー2/1)で精製すると初めに低極性の16,16
ージメチルー15-エピー2,5,6,7,20
ーペンタノルー4-オキサー4,8-インターm
ープエエレンPGIzメテルエステル(673.8%)
1.67mmol)が43.8%の収率で得られ、鋭い
で高極性の16,16-ジメナルー2,5,6,
7,20-ペンタノルー4-オキサー4,8-インターmーフエニレンPGIzメテルエステル
(655.5%,1.62mmol)が42.6%の収率
で得られた。これらの構造は以下のデータにより
確認した。

16,16-ジメテル-2,5,6,7,20
-ペンタノル-4-オキサ-4,8-インターm
-フエニレンPGI<sub>8</sub>メテルエステル
m.p. 117.5~118.2℃(酢肉エテル/シ
クロヘキサン-2/1から再結晶)
IR(K8r法): 3310,2970.2940.2880,

特開昭62-265279 (180)

1770,1620,1600,1490,

1470,1440,1435,1380.

1360.1310.1300.1260.

1250,1220,1200,1190,

1170.1120.1090.1040.

1020,1000, 980, 970,

950,860,840,790,760,

730,720,690 cm -1

NMR(400MHs, CDC15.8):0.87-0.94(9H.

m);1,19-1,34(4H,m);1.87(1H, 個

広いa); 2.45(1H.444,J-5.0.8.0.

13.7Hs);2.47(1H,q,J-8.0Hs);

2.:5(1H,幅広いま):2.66(1H,4t,J-

7 D, 13.7Hs);3.47(1H, t, J-8.0Hs);

3.79(3H. a):3.84(1H.4, J-6.8Ha);

3.93(1H,m);4.73(2H,a);5.20(1H,

ddd, J-5.0,7.0,8.0Hs);5.66(2H.

m);6.71-6.79(3H,m)

870,860,830,780,760,

720,700,610 cm -1

NMR(400MHz, CDC15,8): 0.88-0.93(9H,

m;:1.20-1.36(4H,m):1.53(1H,幅広い

s):1,76(1H、幅広いm);2.09(1H,ddd、

J-4.9,8.0.13.5Ht);2.55(1H,q,J

-8.0Hz):2.64(1H.dt.J-7.0.13.5

Rs);3.53(1H,t,J-B.OHs);3.79

(3H,s):3.89(1H,d;J-5.4Hs):3.97

(1H,m);4.73(2H,s);5.23(1H,ddd,

J-4.9.7.0.8.0Hs):5.66-5.77(2H.

m):6.72-6.84(3H,m)

MASS(EI法、m/+):404(M+)

元素分析:

計算値(CasHsaOs として)

喪棚館

C: 68.29

C: 6 8.2 4

H: 7.97

H: 8.02

MASS(EI 法、m/e): 404(M+)

元素分析

計算値(CagH5aOsとして) 実別値

C: 68.29

C: 68.27

H: 7.97

H: 8.0 9

16,16-9×+~-15-x2-2,5.

6,7,20-4×3/N-4-x+y-4.8

- インターm-フエユレン PGI gメテルエステル

m.p. 88.8~89.5℃(酢酸エナル/シクロ

ヘキサンー2/1から再納品)

IR(Kar 法): 3310,2960,2940,2890.

2870,1760,1740,1620.

1590,1490,1460,1440.

1430.1370.1350,1310.

1300,1280,1260,1220

1200,1190,1150,1120.

1100,1070,1030,1020,

990,980,960.950.880.

**夹拉: 例 17** 

16,16-93+~-2,5,6,7,20

<u>- ペンタノルー4-オキサー4,8-インターm</u>

- フエコレン PGI。 (178)

176

16.16-ジメテル-2,5,6.7,20
-ペンタノル-4-オキサ-4,8-インター四
-フエエレンPGIa メテルエステル(308%)
0.762 mmol) をメタノール(70㎡)に辞か
し、1規定の水酸化ナトリウム水溶液(6.1㎡。
6.10 mmol) を加え、アルゴン気流下室弧で1.5
時間提择した。反応混合物に1規定塩酸を加えて

时 4 とした後供給し、残盗に水(10 ml)を加え、 酢酸エチル(15 ml×3)で抽出した。有機層を あわせて水(10 ml)、飽和食塩水(10 ml)で 洗い、無水破酸テトリウムで乾燥した後濃縮する と16.16-ジメチル-2.5.6.7.20 -ペンタノル-4。オキサ・4.8-インター m -フェニレンPGIa(297 m, 0.761 mmol) が単一生成物として定量的に得られた。この構造 は以下のデータにより確認した。

m.p. 99.0~100.2℃(酢酸エチル/ンタロへキサン~3/1より再結晶)

IR(KBr法): 3430,3360,3230,2960.
2920,2870,1760,1750.
1680,1620,1590,1490.
1460,1430,1360,1300.
1250,1210,1180,1160.

1030,1000, 980, 960,

持開昭62-265279 (181)

950,920,900,880,860, 830,800,760,720,690, 680.540cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHz,CDC1<sub>5</sub>,8): 0.86-0.93
(9H,m);1.18-1.31(4H,m);2.02
(1H,ddd,J=4.9,7.7,13.7Hz);2.46
(1H,q,J=7.7Hz);2.61(1H,dt,J=
7.7,13.7Hz);3.04(2H, 幅広いま);
3.46(1H,t,J=7.7Hz);3.84(1H,d,J=6.8Hz);3.93(1H,q,J=7.7Hz);
4.56(1H,d,J=16.6Hz);4.73(1H,d,J=16.6Hz);5.18(1H,m);5.57-5.68
(2H,m);6.73-6.78(3H,m)

MASS(EI法、m/•):390(M<sup>+</sup>)

高分解能マススペクトル

計算値 (C<sub>23</sub>H<sub>50</sub>O<sub>6</sub>,M <sup>+</sup>) 3 9 0.2 0 4 2 突測値 ( M <sup>+</sup> ) 3 9 0.2 0 4 1

#### 突施例 18

16.16-ジメナル-15-エピ-2,5. 6.7,20-ペンタノル-4-オキサ-4,8 -インタ-m-フエニレン PGI<sub>4</sub> (177)

177

16.16-ジメチル・15-エピ・2.5.6,7.20-ペンタノル・4-オキサ・4.8
-インタ・m・フエニレンPGI\*メチルエステル(308m,0.762mmol) をメタノール
(70ml)に務かし、1規定の水酸化ナトリウム
水溶液(6.1ml,6.10mmol) を加え、アルゴン気旋下室温で1.5時間撹拌した。反応混合物に

1 規定協議を加えて出るとした後級縮し、残盗に水(20%)を加え、酢酸エチル(15㎡×3)で抽出した。有機層をあわせて水(10㎡)、飽和食塩水(10㎡)で洗い、無水破機ナトリウムで乾燥した後機縮すると16.16-ジメチルー15-エピー2.5.6.7.20-ペンタノルー4-オキサー4.8-インターmーフェニレンPGI: (293㎞,0.751 mmol)が単一生成物として定量的に得られた。この構造は以下のアータにより確認した。

m.p. = 8 8.0 ~ 8 8.9 ℃ (酢酸エテル/シタロへキサン= 3 / 1 より再結晶)

IR(KBr法): 3320,2960,2940,2870, 1750,1730,1620,1590. 1480,1460,1440,1380. 1360,1320,1250,1220. 1190,1170,1100,1040. 1010,2990,2970,2950. NMR(400MHz, CDC13, 3):0.86-0.92(9H, m):1.19-1.32(5H,m):2.05(1H,m);
2.49-2.59(2H,m);3.50(1H,t,J-7.0Hz);3.87(1H,d,J-4.9Hz);3.96
(1H,q,J-7.0Hz);3.8-4.0(1H.極広い
a):4.65(1H,d,J-16.40Hz);4.71
(1H,d,J-16.40Hz);5.20(1H,m);
5.63-5.73(2H,m);6.71-6.82
(3H,m)

MASB(EI法、m/e):390(M<sup>+</sup>)

高分解能マススペクトル

計算値(C<sub>52</sub>R<sub>50</sub>O<sub>5</sub>M<sup>+</sup>) 390.2042 実関値(M<sup>+</sup>) 390.2018

(68.1 9,180 mmo L) を加えた。-10 でで1.0分間提择した談館和談談水業ナトリウム水 耐阪(8 M)を加え、海難した。残産化酢線エナ ルを加え、沈殿を炉通し、沈殿物を酢酸エチルで 3 回沈い、炉根を合わせて水、飽和食塩水で洗つ た。無水確接マグネシウムで乾燥後機縮すると 699 9の値状物が得られた。

次に、この抽状物をアルゴン雰囲気下で繰水メタノール(15㎡)に唇かし、ナトリウムメトキンドのメタノール膏液(5.22規定 10.14㎡ 10.750 mmo 4)を加え、重温で2時間投掉した。この反応液を酢酸で中和し、繊維後水を加え、酢酸エナルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水破餓マグネシウムで乾燥浸離した。得られた残液をメルク社ローパーカラム(シリカゲル:酢酸エナル/シクロヘキサン=5:1)で分離精製すると、低極性の留分として白色暗晶の16.16・ジメナル-15-エピー2,5,6.7~テト

# 突施例19

16.16-ジメテル-2.5.6.7-テト ラノル-4-オキサ-4.8-インターm-フェ エレン PGI<sub>2</sub> メテルエステル (178) かよびその 15 - エピ体 (179)

1 6 · 1 6 · ジメテル・1 5 · オキソ・2 · 5 · 6 · 7 · テトラノル・4 · オキサ・4 · 8 · イン
ダーローフエニレン PGI<sub>2</sub>メテルエステル・1 1 · アセダート (690 P · 1.50 mmol)をメタノール (30 M) に悪かし、この商权に三塩化セリウム・7 水和物 (838 P · 2.25 mmol) を加えて-10 でに冷却し、水果化ホウ果ナトリウム

ラノル・4・オキサ・4、8・インタ・m・フェニレン PGI<sub>2</sub> メテルエステル(262 m、0.63mmol、収率41.8 f)かよび属価性の省分として白色結晶の16、16・ジメテル・2、5、6、7・テトラノル・4・オキサ・4、8・インタ・m・フェニレン PGI<sub>2</sub> メテルエステル(248 m、0.59 mmel、収率39.6 f)が得られた。これらの構造は以下のデータにより確認した。

1 6 , 1 6 - ジメナル - 2 , 5 , 6 , 7 - ナトラ ノル - 4 - オキサ - 4 , 8 - インタ - m - フエニ レン PGI<sub>2</sub> メナルエステル

m.p. 119-120で(酢酸エテルから再結 品)

IR(KBr法): 3300.2950.2900.2850. 1760.1740.1660.1610. 1580.1480.1460.1430. 1370.1290.1210.1190.

## 特開昭62-265279 (183)

1030.1010.990.970.960. 940,880,860,830,780. 750.720.710.680.270cm<sup>-1</sup> NMR(400MHs, CDCL3, 8): 0.87 (3H, s); 0.90 (3H, s); 0.9 2 (3H, t, J=6.8Hs); 1.2 - 1.4 (6H.m); 1.8 - 1.9 (1H. m); 2.05(1H, ddd, J=5.4, 8.8, 13.6 H s ); 2.3 - 2.4 (1 H . m ); 2.48 (1H.q.J=8.5Hs); 2.66 (1H, dt, J=7.0, 13.6Hs); 3.47 (1 H, t, J=8.5 H:); 3.79 (3H, s); 38-385(1H, m); 3.9 - 4.0 (1H,m); 4.7 3 (2H, s); 5.21 (1H. ddd. J=5.4, 7.0, 8.5 H:);5.6-5.75(2H.m);6.7-6.8 (3H.m) MASS(EI法、m/o):418(M<sup>+</sup>)

Hz); 1.2-1.4(6H.m); 1.52
(1H.d.J=4.4Hz); 1.76(1H.d.d.J=4.5Hz); 2.09(1H.ddd.J=4.9.8.3.13.7Hz); 2.55(1H.d.J=8.2Hz); 2.64(1H.dt.J=7.0.13.7Hz); 3.53(1H.t.J=8.2Hz); 3.79(3H.s); 3.85
-3.9(1H.m); 3.9-4.0(1H.m); 4.73(2H.z); 5.23(1H.ddd.J=4.9.7.0.8.2Hz); 5.67(1H.dd.J=8.2Hz); 5.67(1H.dd.J=8.2Hz); 5.67(1H.dd.J=8.2Hz); 5.67(1H.dd.J=8.2Hz); 5.67(1H.dd.J=8.2Hz); 5.67(1H.dd.J=8.2Hz); 5.67(1H.dd.J=8.2Hz); 5.67(1H.dd.J=8.2Hz); 6.73(1H.dd.J=1.5.7.4Hz); 6.73(1H.dd.J=1.5.7.4Hz); 6.83(1H.m)

MASS(EI法、m/e): 418(M+)

元素分析

計算値(C24H54O4として) 実制値

C: 6 8.8 7

C: 6 8.5 5

H: 8.19

H: 8.22

16,16-ジメナル-15-エピー2,5,6,

**7-テトラノル・4-オキサー4.8-インター** 

m - フェニレン PGI。メチルエステル

m.p. 80 - 81 C 〈酢酸エチル/ヘキサンか

ら再結晶)

IR(KBr法): 3330,2950,2930,2870,

1760.1735.1620.1590.

1490,1460.1370,1340.

1300,1270,1260,1220,

1200.1120.1030.1020.

990,960,890,860,760.

720,610cm1

NMR(400MHz, CDCL3, 8): 0.87(3H, s); 0.90

(3H.s); 0.91 (3H,t,J=6.8

元素分析

計算値(C<sub>24</sub>H<sub>84</sub>O<sub>4</sub> として) 実際値

C: 68.87

C : 6 8.5 3

H: 8.19

H: 8.17

実施例20

16.16-ジメナル-2,5,6,7-ナト ラノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエ

ニレン PGI 2 (180)

180

16.16-ジメナル-2,5,6,7-テト ラノル-4-オキサ-4,8-インターm-フエ ニレンPGI<sub>2</sub> メチルエステル(156号,0.37

特開昭 62-265279 (184)

mmot)をメタノール(1.5 ml) に存かし、この 形 放に 1 規定の水酸化ナトリウム水路 (2 ml, 2 mmot)を加え、富温で 3 時間撹拌した。反応 混合物を過縮し、残盗に水(15 ml)を加え、 1 規定塩酸にて川 4 とし、酢酸エテルで 3 回抽した。有機階を合わせて超和食塩水で洗い、無水磁酸マグネシウムで乾燥後滑縮すると 1 4 2 mの租 結晶が得られた。この租結晶をペンセンで再結晶すると白色胎晶の 1 6 , 1 6 - ジメテル・ 2 , 5 , 6 , 7 - テトラノル・ 4 - オキサー 4 , 8 - インター m - フェエレン PGI<sub>2</sub> (1 15 m), 0.25 mmot) が 7 6.9 5 の収率で得られた。この構造は以下のテータにより確認した。

m.p. 119.5 - 120.5 C

IR(KBr法) : 3350,2950,2920,2860, 1740,1620,1590,1480, 1460,1430,1360,1290, 1250,1220,1190,1160,

MASS (EI 法、m/•):404 (M<sup>4</sup>)

元素分析

計算値 (C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub> として) 実測値

C: 68.29

C : 6 8.0 8

H: 7.97

H: 8.00

突施例21

1 6 . 1 6 - ジメナル - 1 5 - エピ - 2 . 5 .
6 . 7 - ナトラノル - 4 - オキヤ - 4 . 8 - イン
ターm - フエニレン PGI , (181)

16,16-ジメナル-15-エピ-2,5,6,7-サトラノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI,メチルエステル(161

1120.1030.1010.1000. 980.950.900.860.830. 790.760.730cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHs, CDCL<sub>8</sub>, 8): 0.87(3H.s); 0.90
(3H.s); 0.92(3H.t, J=6.8
Hs); 1.2-1.4(6H.m); 2.04(1H.ddd, J=5.0.7.9.13.7Hs); 2.51
(1H.q, J=7.9Hs); 2.61(1H.ddd, J=6.2.7.3.13.7Hs);
3.49(1H.t, J=7.9Hs); 3.8-4.2
(2H.m); 3.85(1H.d., J=6.4Hs);
3.96(1H.dt, J=6.2.7.9Hs);
4.69(1H.d., J=16.1Hs); 4.73
(1H.d., J=16.1Hs); 5.21(1H.ddd, J=5.0.7.3.7.9Hs); 5.63(1H.dd, J=7.9.15.2Hs); 5.69(1H.dd, J=6.4.15.2Hs); 6.75-6.85
(3H.m)

写,0.39 mmo4) をメタノール(15 ml)に移かし、この溶液に1規定の水液化ナトリウム水溶液(2 ml,2 mmo4)を加え、重温で3時間撹拌した。反応混合物を漏縮し、残液に水(15 ml)を加え、1規定塩酸にて出ー4とし、酢酸エテルで3回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗い、無水硫酸マアネシウムで乾燥浸酸瘤すると138 mlの租結品が得られた。この租結品を酢酸エテル/ヘキサンで再給品すると白色結品の16,16-ジメテル-15-エピー2,5,6,7-ナトラノル-4-オキサ-4,8-インターエーフエエレンPGI2(138 ml,0.34 mmo4)が87.6 mlの収率で得られた。この構造は以下のテータより確認した。

m.p. 83-85°C

IR(KBr 法): 3350.2960.2940.1750. 1730.1620.1590.1490. 1460.1360.1190.1110.

特開昭 62-265279 (185)

1060,970,870,760,730ax<sup>-1</sup>

NMR(400MHs, CDC23, 8): 0.86(3H, s): 0.90

(3H.s); 0.91(3H.t.J=6BHz);

1.2-1.4 (6H,m); 2.06 (1H,ddd,

J=69 . 7.8 . 1 3.7 H s ); 2.5 - 2.6 5

(2H,m); 3.52(1H,t,J=7.8Hx);

3.7 - 4.1 (2H,m); 3.88(1H,d,

J = 4.9 H s); 3.97 (1H, q, J = 7.8

 $H_{B}$ ); 4.68 (1H, d, J=16.6Hs);

4.7 3 (1H, 4, J=16.6H:); 5.15-

5.25(1H.m); 5.6-5.75(2H.m);

6.7 - 6.9 (3 H . m)

M8(EI法、m/e): 4 0 4 (M+)

元素分析

計算値(C<sub>23</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub> として) 実測値

C: 6 8.2 9

C: 68.21

H: 7.97

H: 7.97

トリウム(87.8 m. 2.0 B mmoL)を加えて30 分間提押した後、水(150ml)を加えて10分 間提押した。反応混合物をセライトを用いて吸引 ろ適し、広殿を節関エテル(200ml)で洗い、 ろ板を舞踊した後、機麼を酢酸エテル(80ml× 3)で抽出した。有機層を合わせて水(250ml)、 飽和食塩水(250ml)で洗い、無水硫酸ナトリ ウム(408)で境燥した後機器すると1.6632 8の曲状物が待られた。

次にこの油状物をペンセン(10 ml×2)で共 助した後無水メタノール(30 ml)を加えて溶か し、5.22 規定のナトリウムメトキシド(0.03 ml, 0.174 mmo 4)を加え、アルゴン気流下塞 温で5時間撹拌した。反応混合物に節酸(0.1 ml) を加え、濃縮した後強液に水(15 ml)を加え節 竣エテル(15 ml×3)で抽出した。有機層を合 わせて水(50 ml)、飽和塩化ナトリウム(50 ml)で洗い、無水低酸ナトリウム(20 g)で乾 突施例 2 2

16,16-ジメチル-20s-ホモ-2.5, 6,7-テトラノル-4-オキサ-4.8-イン  $β-α-フエニレン PGI_2メテルエステル (182) か 上 びその 15-エピ体 (183)$ 

16,16-ツメナル-20a-ホモ-15-オキソ-2,5,6,7-テトラノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI2メナルエステル,11-アセタート(1.64268,3.48 mmol)をメタノール(150㎡)に得かし、三塩化セリウム・7水和物(1.308,3.48 mmol)を加えて番かし、氷冷下水業化ホウ数ナ

操した後濃縮すると1.63829の抽状物が得ら れた。この他状物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル; 酢酸エチル/シクロヘキサン=2 : 1) で精製すると、始めに低極性の16,16 - ジメナル: 15 - エピー 20 a - 水モ - 2.5. 6.7-テトラノル-4-オキサー4,8-イン ターm - フェニレン PGI。メチルエステル (654.2 ♥,1.51 mmel)が43 がの収率で得られた。 これを酢酸エチル/シクロヘキサン(2:1)で 再結晶すると無色針状晶が得られた。鋭いて高極 性の留分から16、18~ジメデル~20ょーホ モー2.5,6,7-テトラノル・4-オキサー 4 , 8 - インターm - フエニレン PGI, メテルエ ステル(737.0m, 1.71 mmol )が49至の 収率で得られた。とれを酢酸エチル/シクロヘキ サン(2:1)で再結晶すると無色針状晶が得ら れた。これらの構造は以下のデータより確認した。

# 特開昭62-265279 (186)

1 6 , 1 6 - ジメチル - 2 0 a - ホモ - 2 , 5 ,
6 , 7 - テトラノル - 4 - オキサ - 4 , 8 - イン

タ - m - フエエレン PGI<sub>2</sub> メチルエステル

m.p. 1 0 5~1 0 6 ℃

NMR(400MHs.CDCと<sub>3</sub>.8): 0.84-0.93(3H,m);
0.87(3H,s); 0.90(3H,s);
1.13-1.40(8H,m); 1.5-1.9(2H, 概広いs); 2.04-2.10(1H,m);
2.47-2.53(1H,m); 2.62-2.69
(1H,m); 3.49(1H,t,J=8.3Hs);

1 161.1111.1064.1030. 1003.981.948.864.802. 761.723.605cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHs.CDC 28, 8); 0,89-0.92(3H,m);

0.87(3H.s); 0.91(3H,s);

1.20-1.38(8H,m); 1.5-1.8

(2H, 45 広いs); 2.05-2.13(1H,m); 2.53-2.60(1H,m); 2.60
2.68(1H,m); 3.53(1H,t,J=

8.3Hs); 3.87-3.91(1H,m);

3.79(3H,s); 3.94-4.01(1H,m); 4.73(2H,s); 5.21-5.28

(1H,m); 5.64-5.78(2H,m),

MASS(EI法、m/•):432(M+)

高分解能マススペクトル

計算値(C<sub>75</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>, M<sup>+</sup>) 432.2512 実測値(M<sup>+</sup>) 432.2488

6.7 1 - 6.8 6 (3 H, m)

3.79 (3H, s); 3.85 (1H, d, J=6.35Hs); 3.92-398 (1H, m); 4.73 (2H, s); 5.18-5.28 (1H, m); 5.62-5.79 (2H, m); 6.70-6.84 (3H, m)

MASS(EI 法、m/e): 432(M+)

高分解能マススペクトル

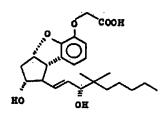
計算値(C<sub>25</sub>H<sub>54</sub>O<sub>4</sub>, M<sup>+</sup>) 432.2512 実測値(M<sup>+</sup>) 432.2503 16,16-ジメテル・15-エピ・20s-ホ モ・2、5,6、7-テトラノル・4-オキサ・ 4,8-インタ・m-フエニレンPGI<sub>2</sub>メテルエステル

m.p. 95~96C

IR(KBr法): 3480,2950,2925,2852, 2802,1701,1614,1583, 1483,1462,1428,1381, 1323,1280,1263,1194,

## 実施例23

16,16-ジメナル-20a-ホモ-2,5, 6,7-ナトラノル-4-オキサ-4,8-4ン タ-m-フエニレン PGI<sub>2</sub> (1<u>8</u>4)



184

16,16-ジメチル-20a-ホモ-2,5,6,7-テトラノル-4-オキサ-4,8-インタ-ロ-フエユレン PGI<sub>2</sub> メチルエステル (1089 啊,0.25 mmoシ )をメタノール (15 mi) に存かし、1 規定水成化ナトリウム水溶液 (0.75 mi) 0.75 mmoシ )を加え、アルゴン気液下量値で一夜提押した。反応混合物に1 規定塩酸 (0.75 mi)

特開昭62-265279 (187)

を加え、繊維した後機強に水(10 ml)、1規定 塩酸(0.1 ml)を加え、酢酸エテル(10 ml×3) で抽出した。有機層を合わせて水(30 ml)、飽 和食塩水(30 ml)で洗い、無水保収ナトリウム (10 g)で乾燥した後濃離すると16,16-ジメチル~20 a - ホモー2,5,6,7-テト ラノル・4-オキサー4,8-インターm-フェ ニレン PQI<sub>2</sub> (103.9 mp,0.25 mmeL)が単 一生成物として定量的に得られた。とれを酢酸エ テルノシクロヘキサン(3:1)から再酸晶する と無色針状晶が得られた。との構造は以下のデー タより確認した。

m.p. 65~66 C

IR(KBr法): 3400(3655~2290),2950,

2925,2855,1741,1618,

1589.1481.1460,1430,

1380,1290,1245,1183.

1112,1085,1068,1028,

974,950,860,760,728cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHs,CDCL<sub>5</sub>, 3): 0.88-0.93(3H,m);
0.86(3H,s); 0.91(3H,s);
1.15-1.38(8H,m); 2.00-2.10
(1H,m); 2.43-2.54(1H,m);
2.60-2.70(1H,m); 3.46-3.53
(1H,m); 3.83-3.87(1H,m);
3.93-3.98(1H,m); 3.7-4.5
(3H,噁広いs); 4.69(1H,d,
J=16.6Hs); 4.75(1H,d,J=16.6Hs); 5.18-5.30(1H,m); 5.605.79(2H,m); 6.73-6.85(3H,m)

MASS(EI 法、m/+):418(M+)

高分解能マススペクトル

計算值(C25H54O4,M<sup>+</sup>) 418.2355

笑例值(M<sup>+</sup>) 418.2372

# 突肺例24

16,16-シメナル-15-エピ-20 a-ホモ-2,5,6,7-テトラノル-4-オキサ -4,8-インタ-m-フエニレン PGI<sub>2</sub>(185)

16,16-ジメチル-15-エピ-20\*-ホモ-2,5,6,7-テトラノル-4-オギサ-4,8-インタ-m-フエエレン PGI<sub>2</sub> メチルエステル(103.1 叫,0.24 mmoL)をメタノール(15 xl) に増かし、1規定水酸化ナトリウム水溶設(0.72 xl,0.72 mmoL)を加え、アルゴン気便下図過で一夜撹拌した。反応混合物に

1 規定塩酸(0.72 m)を加え、機能した接強液に水(10 m)、1 規定塩酸(0.1 m)を加え、酢酸エテル(10 m)×3)で抽出した。有機層を合わせて水(30 m)、飽和食塩水(30 m)で洗い、無水保酸ナトリウム(10 g)で乾燥した後機離すると16,16-ジメテル-15-エピー20 a-ホモー2,5,6,7-テトラノルー4-オキサー4、8-インターm-フエニレンPGI2(100.1 m)。0.24 mme4)が単一生成物として定量的に得られた。とれを酢酸エテルノシタロヘキサン(5:3)から再結晶すると無色針状品が得られた。との構造は以下のデータより個酸した。

m.p. 72~72.5 C

IR(KBr法): 3460(3700~2100),2920, 2851,1683,1615,1588, 1483,1462,1428,1380, 1345,1281,1263,1198,

特開昭62-265279 (188)

1162,1111,1069,1028, 978,945,860,798,761, 723cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHs,CDCL<sub>3</sub>, d): 0.89-0.94(3H,m);
0.87(3H,s); 0.90(3H,s);
1.16-1.37(8H,m); 2.02-2.12
(1H,m); 2.50-2.66(2H,m);
3.48-3.57(1H,m); 3.86-3.90
(1H,m); 3.95-4.03(1H,m);
3.2-4.5(3H,程反5s); 4.69(1H,d,J=16.6Hs); 4.74(1H,d,J=16.6Hs); 5.18-5.26(1H,m);
5.62-5.77(2H,m); 6.73-6.87
(3H,m)

MASS(EI 法、m/e):418(M<sup>+</sup>) 高分隔能マススペクトル

> 計算價(C<sub>24</sub>H<sub>54</sub>O<sub>4</sub>,M<sup>+</sup>) 418.2355 突開值(M<sup>+</sup>) 418.2332

の混合形液を-10℃に冷却し、水素化水ウ素ナトリウム(48.3%,1.3 mmol)をゆつくり加え、そのまま20分間撹拌した。この反応帯液を0℃にもどし、飽和炭酸水窯ナトリウム(15ml)を加え、炉池後、炉液を震縮した。酸酯強液に水(20ml)を加え、酢酸エナル(50ml×2回)で消出し、水(20ml×1回)及び飽和食塩水(20ml×1回)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥機器和すると油状物(1.568)が得られた。

次にこの値状物をアルゴン雰囲気下で無水メタ ノールに移かし、提拌しながらナトリウムメトキ ンド(5.22 N、 0.15 M、 0.79 nmo L)を加 え、室温で2.5時間投拌した。この反応器液に酢 像を加えて中和し、機額後水(20 M)を加え、 酢酸エナル(50 M×2回)で抽出し、酢酸エチ ル層を水(20 M×1回)及び飽和食塩水(20 M×1回)で洗い、紙水減酸ナトリウムで乾燥後 機組した。機箱残器をメルタ社のローパーカラム 実施例25

16,16-ジメテル-201,205-ジホモ-2,5,6,7-テトラフル-4-オキサー
4,8-インタ-m-フエニレンPGI2メテルエステル(186)とその15-エピ体(187)

16,16-ジメテル-15-メキソ-20a,
20b-ジホモ-2,5,6,7-テトラノル4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレン
PGI<sub>2</sub> メテルエステル,11-アセタート(1.58
8,3.25 mmo4)をメタノール(100㎡)に
静かし、漢拌しながら三塩化セリウム・7水和物
(1.468,3.9 mmo4)を加えて部かした。こ

(シリカゲル: 酢酸エチル/シクロヘキサン=2/1)
で分離精製すると、低極性の留分の16,16ジメチル-15-エピ-20a,20b-ジホモ
-2,5,6,7-テトラノル-4-オキサ-4,
8-インターm-フエニレン PGI2 メチルエステ
ル(収量602 %、1.35 mmeL、収率42.5 が)
及び高極性の留分の16,16-ジメテル-20a,
20b-ジホモ-2,5,6,7-テトラノル4-オキサ-4,8-インターm-フエニレン
PGI2 メテルエステル(収量642 %、1.44 mmeL、収率45.3 が)が初られた。これらの構造は以下のデータにより確認された。
16,16-ジメテル-20a,20b-ジホモ-2,5,8,7-テトラノル-4-オキサ-4,8-インターm-フエニレン PGI2 メテルエステル(収量642 %、1.44 mmeL、収率45.3 が)が初られた。これらの構造は以下のデータにより確認された。

m.p. 91.8℃~92.5℃(再結晶溶滅:酢酸エチル/ n - ヘキサン, 1/1)

# 特開昭 62-265279 (189)

IR(KBr法): 3360.3300,2950,2910.

2850,1760,1620,1590,

1485,1480,1435,1370,

1290.1205.1185,1170.

1140,1110,1080,1070,

1025,990,970.945.910.

885.870.820.775.750.

720.6700=1

NMR(400MHs, CDCL, 8): 0.86 (3H. +); 0.9 (3H.

a);0.8-1.0(3H,m);1.15-1.4

(10H,m);1.85-1.95(1H,m);

2.0 - 2.1 (1 H . m); 2.4 6 (1 H . q .

J = 8.3 Hs); 2.4 - 2.6 (1 H . m); 2.6

-2.7(1H,m); 3.46(1H,t.

J=8.3 Hs ); 3.7 9 (3 H. s); 3.8 4

(1H, d, J=6.8Hz); 3.85-4.0

(1H,m);4.72(2H,a);5.15-

5.3 (1H, m); 5.5 - 5.8 (2H, m);

NMR (400MH\*, CDCL3, 8): 0.87 (3H, \*); 0.90

(3H, a); 0.8-0.9 (3H, m); 1.15

-1.4 (10H,m); 1.45-1.55 (1H,

m); 1.7 - 1.8 (1 H, m); 2.0 - 2.1 5

(1H, $_{13}$ ); 2.55(1H,q,J=8.0Hs);

2.6 - 2.7 (1 H, m); 3.5 3 (1 H, t,

J=8.0 Ht ): 3.85 ~ 4.05 (2 H.m):

3.79(3H.a); 4.73(2H.a); 5.2 -5.3(1H.m); 5.6-5.8(2H.m);

6.7 - 6.9 (3H.m)

MASS(E1 法、m/e):466(M+)

元次分析值

計算値 (C<sub>2 6</sub>H<sub>3 8</sub>O<sub>6</sub> として) 実測値

C (4) 6 9.9 3 7 0.2 2

H (5) 8.58 8.52

奖胎例26

16,16-ジメテル-20 a,20 b - ジホ

モ-2,5,6,7-テトラノル・4-オギサー

6.7 - 6.9 (3 H , m )

MASS(EI 法、m/+):446(M+)

元素分析值

計算値(C24H38O4として) 実測値

C (%) 6 9.9 3

7 0.1 1

H (96) 8.5 8

8.5 6

16,16-21+N-15-22-20s,20b

- ジホモー2,5.6,7-テトラノルー4-オ

キサー4 、8 - インターm - フェニレン PGI。メ

チルエステル

m.p. 79.8~80.5℃ ( 再結晶溶鉄:酢波エチル/n -

ヘキサン , 3/2 )

IR(KBr 法): 3350,2960,2920,2860,

1750,1730,1610,1585.

1480,1455,1370,1300.

1270,1260,1210,1190.

1110,1060,1020,980,

960,880.850,755,720cm-1

## 4 , 8 - インターm - フェニレン PGI<sub>2</sub> (188)

188

16.16-ジメチル・20a,20b-ジホモ-2,5,6,7-テトラノル・4-オキサー4.8-インターm-フェニレン PGI<sub>2</sub> メチルエステル(300 型、0.67 mmoL)をメタノールに存かし、氷冷下で1規定水酸化ナトリウム水溶液(5.15 ml、5.15 mmoL)を設拌しながら加え、室温で1時間提拌した。この反応溶液に氷冷下で1規定塩酸を加えて中和した後濃縮した。後縮残渣に水(20 ml)を加え、酢酸エチル(50 ml×2回)で抽出し、酢酸エチル層を水(20 ml

# 特開昭62-265279 (190)

×1回)及び飽和食塩水(20㎡×1回)で洗い。 無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃却すると油状の 16,16-ジメテル-20m,20b-ジホモ -2,5,6,7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インターローフエニレン PGI<sub>2</sub> が得られた (収度253吋、収量915)。との構造は以下 のデータにより確認した。

IR (被减法): 3380.2960,2930,2860,
1730,1610,1585,1480,
1450,1430,1355,1280,
1250,1180,1110,1020,
970,940,880,850,820,
750,720cm<sup>-1</sup>

NMR(400MH: .DMSO. 8): 0.79(3H, s): 0.813
(3H, s): 0.85(3H, t, J=6.6

Hs): 1.1-1.4(10H, m): 1.651.75(1H, m): 2.15-2.25(1H,
m): 2.4-2.6(1H, m): 3.42(1H,

16.16-ジメデル-15-エピ-20a,
20b-ジホモ-2,5,6,7-テトラノル4-オキサ-4,8-インタ-m-フェユレン
POI2メテルエステル(300町、0.644mme4)
をメタノール(40㎡)に溶かし、水冷下投搾し
ながら1規定水硬化ナトリウム水溶液(5.2㎡。
5.2 mmo4)を加え、室型で1時間投搾した。と
の反応溶液に水冷下で1規定塩酸を加えて中和した透液離した。緩縮残液に水(20㎡)を加え、
酢酸エチル(50㎡×2回)で抽出し、水(20㎡×1回)及び依和食塩水(20㎡×1回)で洗

1. J=9.0 Hs); 3.6 - 3.8 (2H, m); 4.5 - 4.6 (1H, m); 4.6 4 (2H, s); 4.7 - 4.8 5 (1H, m); 5.0 - 5.1 5 (1H, m); 5.5 4 (1H, dd, J=7.1, 15.4 Hs); 5.6 3 (1H, dd, J=6.1, 15.4 Hs); 6.6 5 - 6.8 (3H, m)

MASS(EI 法、m/+):432(M+)

高分解能マススペクトル

計算値(C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub>,M<sup>+</sup>) 4322511 実現値(M<sup>+</sup>) 4322505

実施例27

16,16-ジメナル-15-エピ-204. 20b-ジホモ-2,5,6,7-テトラノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレン PGI<sub>2</sub> (189)

い、無水硬酸ナトリウムで乾燥を濃縮した。濃縮 強速を酢酸エテル(2 ml)とローへキサン(1 ml) で再結晶すると白色結晶の1 6 、1 6 - ジメテル - 1 5 - エピー2 0 a 、2 0 b - ジホモー2 、5 。 6 、7 - テトラノルー4 - オキサー4 、8 - イン ターm・フエエレン PGI<sub>2</sub> が得られた(収録 271 明、0.63 nme4、 収率 9 7.4 fl)。この構造は 以下のテータにより確認した。

m·p· 68.9~70.8で(再結晶溶媒:酢酸エチル/n -ヘキサン, 2/1)

IR(KB, 法): 3400.2940.2905.2850.
1720.1610.1590.1480.
1455.1430.1370.1280.
1240.1185.1160.1105.
1020.970.940.885.850.
820.790.755.715.680cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHs.DMSO.8): 0.85(3H,s);0.88 (3H,s);0.8-1.0(3H,m); 2.1 5 - 1.4 (10H, m); 1.9 - 2.1 (1H, m); 2.4 - 2.6 (1H, m); 2.5 5 - 2.6 5
(1H, m); 3.4 3 (1H, t, J=8.3 Hz);
3.8 3 (1H, d, J=6.8 Hz); 3.8 5 3.9 5 (1H, m); 4.0 - 4.5 (2H, m);
4.6 3 (1H, d, J=15.6 Hz); 4.7 2
(1H, d, J=15.6 Hz); 5.1 - 5.2
(1H, m); 5.5 - 5.7 (2H, m); 6.6 6.9 (3H, m)

MASS(EI 法、m/o):432(M+)

#### 元条分析值

	計算値 (C <sub>25</sub> H <sub>56</sub> O <sub>6</sub> として)	突砌值
C (5)	6 9.4 2	6 9.7 3
н (#)	8.3 9	8.2 8

(以下余白)

- 10でで投拝している中に水黒化ナトリウム (102.1 mg、2.70 mmol) を加えて30分間 提拌した。反応基合物に水(10m)を加え、帯 健を留去した後沈殿をハイフロスーパーセルでろ 当し、そのろ液を酢酸エチル(50m×4)で抽 出し、ついで酢酸エテル階を水(50៧)および 的和食塩水(50 al)で洗い、無水硫酸ナトリウ ムで乾燥後編離すると曲状物が得られた。ペンセ ン共沸(20x1×3)、減圧により乾燥した役、 無水メタノール(40m)に呑かし、ナトリウム - メトキシド(5.22規定、0.03%、0.157 mmo4 )を加え、アルゴン下室盛で一晩撹拌した。 反応混合物に酢酸を加えて出てとし、碘縮した後 水(20xl)を加え、酢酸エナル(50xl×4) で抽出した。ついで酢酸エテル層を水(50%) および飲和食塩水(50%)で洗い、無水就餃ナ トリウムで乾燥後緩縮すると油状物が得られた。 これをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:

#### 実施例 2 8

16,16-ジメテル-20m,20m,20m - トリホモ-2,5,6,7-テトラノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI<sub>2</sub> メナルエステル (190) かよびその15-エピ体

16,16-ジメナル-15-オヤソ-20a, 20b,20a-トリホモ-2,5,6,7-テ トラノル-4-オヤサ-4,8-インタ-ローフ エユレン PGI<sub>2</sub> メナルエステル,11-アセタート (1.34769、2.69 mmol) をメタノール (50sl) に俗かし、三塩化セリウム・7 水和物 (1.008、2.69 mmol) を加えて俗かし、

酢酸エチル/ンクロヘキサン=2:1)で分越精 割すると、低極性の留分として16,16-ンメ チル-15-エピ・20a,20b,20c-ト リホモ・2,5,6,7-チトラノル・4-オキ サ・4,8-インターm-フエニレン PGI<sub>2</sub> メテ ルエステル(0.35358、0.767mmoL、収 準28.5%)及び高極性の留分として16,16 - ジメテル-20a,20b,20c-トリホモ - 2,5,6,7-テトラノル・4-オキサー 4,8-インターm-フエニレン PGI<sub>2</sub> メチルエ ステル(0.36518、0.793mmoL、収率 29.5%)が得られた。これらの構造は以下のテ ータにより確認した。

1 6 . 1 6 - ジメナル - 20 a , 20 b , 20 c - トリホモ - 2 , 5 , 6 . 7 - テトラノル - 4 - オキサ - 4 , 8 - インタ - m - フェニレン PGI<sub>2</sub>
メチルエステル

## 特開的 62-265279 (192)

4 6 0. 2 8 2 4

460.2802

MA88(E1 法、m/o): 460(M<sup>+</sup>)

計算值(C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>O<sub>4</sub>,M<sup>+</sup>)

高分解能マススペクトル

実拠値(M<sup>+</sup>)

m.p. 7 2~74℃(酢酸エチルとシクロヘキサン から再結晶、無色針状結晶) IR(KBr 法): 3340,2950,2925,2855, 1761,1615,1598,1486, 1463.1373.1291.1207. 1189.1187.1161,1116. 1081,1069,1029.994, 972,948,890,860,830, 780,754,722,678,603a-1 NMR (400 MHs, CDCL), 8): 0.83-0.95 (9H, m); 1.18-1.39 (12H,m); 1.88-2.11 (3H,m); 2.44-2.52(1H,m); 2.62-2.72(1H.m):3.47(1H. t, J=8.79Hs); 3.79(3H, s); 3.84 (1H, 4, J=6.35H; ); 3.89-3.99(1H.m); 4.73(2H.e); 5.17-5.24 (1H,m); 5.58-5.74 (2H,m); 6.70-6.84(3H,m)

トラノル・4・オキサ・4,8・インタ・m・フ エユレン PGI, メチルエステル m.p. 102~103C(酢酸エナルとシクロヘキサン から再結晶、無色針状結晶) IR(KB: 法): 3485.2950,2915,2850, 2800,1696,1617,1586, 1479.1459.1429,1392, 1379,1324,1300,1280. 1265,1195,1163,1110, 1067,1033,1004,983. 947,865,798,739,722,

16,16-ジメナル-15-エピ-20 a。

20ъ, 20 с - トリホモ- 2, 5, 6, 7 - テ

NMR (400MHs, CDCLs, 8): 0.83-0.94 (9H, m); 1. 1 7 - 1.37 (12H, m); 1.61 (2H,幅広い。):2.04~2.13(1H. m); 2.52 - 2.59 (1H,m); 2.59 -2.68(1H,m); 3.53(1H,t,J= 8.30Ha);3.79(3H,a);3.89 (1H, d, J=5.37Hx); 3.93-4.01 4.13 (3H, +): 4.20-5.27 (H, m); (1H,m); 5.64-5.78(2H,m); 6.71-6.85 (3H.m)

MASS (EI 法、m/.):460 (M+) 高分解能マススペクトル

> 計算值(C27H40O4.M+) 460.2824 460.2819

突例(M(M+)

#### **実施例29**

16,16-JJTN-201,205,20 m <u>- トリホモ- 2 , 5 , 6 , 7 - ナトラノル - 4 -</u> オキサ・4.8-インタ・m‐フエニレン PGI, (192)

16,16-ジメナル-20+,206,20。 - 1.9 ホモー2,5,6,7-ナトラノルー4~ オキサー4 ,8 - インターローフエュレン PGI。 メテルエステル(118.5 mg、0.257 mmol) をメタノール(20g)に借かし、水浪化ナトリ クム水器液(1規定、0.77m4、0.772mmol) を加え、アルゴン下室温で一晩提拌した。反応温 合物に塩酸(1規定)を加えて出るとした後ょう ノールを資去し、水(10g)を加えて酢酸エテ ル(20×8)で抽出した。ついて邱敏エチル 層を水(20g)かよび紅和食塩水(20g)で 洗い、無水료酸ナトリウムで乾燥後温縮すると

## 特開昭62-265279 (193)

1 6 . 1 6 - ジメチル - 2 0 a . 2 0 b . 2 0 c - トリホモ - 2 . 5 . 6 . 7 - テトラノル - 4 - オキサ - 4 . 8 - インタ - m - フエニレン PGI<sub>2</sub> が単一生成物として 1 1 1.1 PP 得られた(収率 9 6.8 %)。 この構造は以下のデータにより流級した。

m.p. 61.5~62.5℃(酢酸エテルとシクロヘキサン

から再結晶、無色針状結晶)

IR(KBr法): 3400,2925,2860,1741,

1623,1593,1588,1565,

1538,1295,1245,1189,

1110,1070,1028,972,

942,883.858.830.760.

7 2 8 cm - 1

MMR(400MHz, CDCZ3+CD3 CD3, 4): 0.80 - 1.06

(9H,m);1.10-1.40(12H.m);

1.98 - 2.11 (1H, m); 2.40 - 3.55

(5H,幅広いm); 3.85(1H,4,

18,16-ジメナル-15-エピ-201, 20b.20e-19næ-2,5,6,7-7 トラノル・4・オキサ・4 , 8・インダー ロ・フ エニレン PGI, メチルエステル(119.9号。 0.260 mmo L ) をメタノール (20 型) に密か し、水酸化ナトリウム水溶液(1規定,0.78%)。 0.7 8 1 mmoll ) を加え、アルゴン下宝温で一晩 提拌した。反応混合物に塩酸(1規定)を加えて 出るにした後メタノールを留去し、水(10%) を加えて酢酸エチル(20××4)で抽出した。 ついて酢酸エテル層を水(20m)および飽和食 塩水(20៧)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾 換後、機縮すると16,16-ジメナル・15~ エピ-20a,20b,20c-トリホモ-2, 5,6,7-ナトラノル・4-オキサ・4.8-インタ・m - フェニレン PGI<sub>2</sub> が単一生成物とし て116.1 物待られた(収率100%)。との構 **造は以下のテータにより確認した。** 

J=5.86Hs); 3.88-4.02(1H, m); 4.64-4.79(2H, m); 5.15
-5.32(1H, m); 5.55-5.72(2H, m); 6.70-6.87(3H, m)

MASS(EI 法、m/•):446(M+)

高分解能マススペクトル

計算值(C24H38O4,M+) 446.2668

**突剤値(M<sup>+</sup>)** 

4 4 6.2 6 7 2

突炮例30

16,16-ジメチル-15-エピー20 m.

206,200-11水モ-2,5.6.7-宁

トラノル・4ーオキサー4 ,8・インターm-フ

エコレン PGI<sub>2</sub> (193)

m.p. 69.5~71.0℃(酢酸エテルとシクロヘキサンか

ら再結晶、無色針状結晶)

IR(KBr 法): 3470,2955,2920,2850,

2 805.1687,1617.1592,

1487,1462,1432,1382,

1352,1307,1280,1262,

1205,1163.1112,1073,

1029.980,949,860,795.

760,724cm-1

O II NMR(400MHz, CDC L<sub>3</sub>+CD<sub>4</sub>SCD<sub>4</sub>, 8): 0.82 - 0.96

(9H,m); 1.18-1.38(12H,m);

1.99 - 2.08 (1H,m); 2.43 - 2.51

(1H,m); 2.55-2.68(1H,m);

3.44-3.51 (1H,m); 3.57-4.30

(4日, 塩広いm); 4.62-4.72(2日,

m);5.14-5.21(1H,m);5.68-

5.78 (2H, m); 6.68-6.74(3H, m)

# 特開昭62-265279 (194)

MASS(EI 法、 m/e): 44.6 (M<sup>+</sup>) 高分解能マススペクトル

計算值(C24H38O4,M+) 446.2669

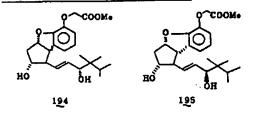
製剤値 (M<sup>+</sup>)

446.2658

#### 突施例31

16.16.17-トリメナル-2.5.6.
7.19,20-ヘキサノル-4-オキサ-4.8
-インタ-m-フエニレンPGI2 メナルエステル

## (194) およびその1 5 - エピ体 (195)



16,16,17-トリメナル-15-オヤソ
-2,5,6,7,19,20-ヘヤサノル-4
-オヤサ-4,8-インタ-n-フエニレンPGI<sub>2</sub>
メナルエステル、11-ブセタート(1.64288、

加え、漁塘した後、残渣に水(15m)を加え、 酢酸エチル(15××3)で抽出した。有機層を 合わせて水(45%)、飽和食塩水(45%)で 洗い、無水硫塩ナトリウム(15g)で乾燥した 技調離すると、1.57018の曲状物が得られた。 この油状物をカラムクロマトグラフィー(シリカ ゲル; 酢酸エチル/シクロヘキサン=2:1)で 精製すると、始めに低極性の16,16,17-トリメナル・15-エピ-2,5,6,7,19, 20-ヘキサノル・4-オキサ・4,8-インダ - m - フェニレン PG1, メナルエステル ( 541.3 刷、1.34 mmol)が43%の収率で得られた。 これを酢酸エナル/シクロヘキサン(1:1)で 再結晶すると無色針状晶が得られた。続いて高極 性の留分から16、16、17-トリメナルー2、 5 . 6 . 7 . 1 9 . 2 O - ヘヤサノル・4 - オヤ サー4;8-インターm-フエニレン PGI<sub>2</sub> メナ ルエステル(655.5 号、 1.62 mme4 ) が44%

3.70 mm \* L )をメタノール(100 M)におかし、三塚化セリウム・7水和物(1.37858、
3.70 mm \* L )を加えて器かし、氷冷下撹拌している中へ水素化水ク素ナトリウム(11.3.4 m)、
3.00 mm \* L )を加えて45分間撹拌した後、水(50 M)を加え、10分間搅拌した。反応混合物を満結した後、セライトを用いて吸引ろ過し、酢酸エナル(200 M)で洗い、ろ紋を再び漁締し、残産を酢酸エナル(40 M×3)で抽出した。有機層を合わせて水(100 M)、飽和食塩水(100 M)で洗い、無水焼酸ナトリウム(30 M)で乾燥した後優縮すると、164329の油状物が得られた。

次にこの油状物をペンセン(10 xi×2)で共 汚した後、無水メタノール(25 xi)を加えて移 かし、5.22 規定のナトリウムメトキシド(0.018 xi、0.93 xxmo4)を加え、アルゴン気流下宣温 で一夜換拌した。反応湯合物に酢酸(0.1 xi)を

の収率で得られた。これを酢酸エテル/シクロへ キサン(1:1)で再結晶すると無色針状晶が得 られた。これらの構造は以下のアータより確認し た。

1 6 , 1 6 , 1 7 - トリメナル - 2 , 5 , 6 , 7 ,
1 9 , 2 0 - ヘキサノル - 4 - オキサ - 4 , 8 インタ - m - フェニレン PGI<sub>1</sub> メナルエステル
m,p. 100 ~ 10 0.5℃

IR(KBr法): 3330.2953,1759,1605,
1584,1480,1459,1433,
1365,1285,1206,1186,
1155,1118,1085,1063,
1024,1005,985,969,943,
891,859,825,780,751,
720,680,603cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHs,CDCL<sub>5</sub>, d): 0.76(3H, s); 0.86 (3H, s); 0.87(3H, d, J=6.84 Hs); 0.90(3H, d, J=6.84Hs);

## 特開昭62-265279 (195)

1.6-1.7(1H, 健康(); 1.691.80(1H, m); 2.02-2.12(1H, m); 2.2-2.3(1H, 健康();
2.47-2.56(1H, m); 2.62-2.72
(1H, m); 3.48(1H, t, J=8.3Hx);
3.79(3H, s); 3.91-4.00(1H, m); 4.03-4.09(1H. m); 4.73
(2H, s); 5.17-5.27(1H, m);
5.62-5.78(2H, m); 6.72-6.83
(3H, m)

MABS (EI法、m/·): 404 (M+)

高分解能マススペクトル

計算值 (C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>6</sub>, M<sup>+</sup>) 404.2199

実別値(M+)

404.2194

1 6 , 1 6 , 1 7 - トリメナル - 1 5 - エピ - 2 , 5 , 6 , 7 , 1 9 , 2 0 - ヘキサノル - 4 - オキ サ - 4 , 8 - インタ - m - フエニレン PGI<sub>2</sub> メナ ルエステル

> (1H,m); 5.65-5.82(2H,m); 6.73-6.88(3H,m)

MASS(EI法、m/o):404(M<sup>+</sup>)

高分解能マススペクトル

計算值(C<sub>23</sub>H<sub>52</sub>O<sub>4</sub>, M<sup>+</sup>) 404.2199

. 突刚值 ( M<sup>+</sup> )

4 0 4,2.2 1 4

(以下汆白)

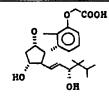
m.p. 83.5~84 T

IR(KBr 法): 3325.2960.1750.1732. 1616.1584.1483,1460, 1366.1342,1270,1223. 1195,1115,1024.1012, 962.885.861.841.761. 722.699,619cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHz, CDC2<sub>5</sub>, 8):0.75(3H, s), 0.86
(3H, d, J=6.84Hz); 0.89(3H,
d, J=6.84Hz); 0.87(3H, s);
1.42-1.48(1H, 個広い s); 1.57
-1.63(1H, 低広い s); 1.681.80(1H, m); 2.05-2.15(1H,
m); 2.51-2.60(1H, m); 2.602.70(1H, m); 3.53(1H, t, J=
8.3Hz); 3.79(3H, s); 3.944.03(1H, m); 4.08-4.12(1H,
m); 4.73(2H, s); 5.20-5.28

#### 実施例32

1 8 , 1 8 , 1 7 - トリメナル - 2 , 5 , 6 ,
7 , 1 9 , 2 0 - ヘキサノル - 4 - オキサ - 4 ,
8 - インタ - m - フェニレン FGI<sub>2</sub> (196)



196

16,16,17-トリメチル-2,5,6,7,19,20-ヘキサノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI2メチルエステル(113.3 町、0.28 mmol)をメタノール(15 ml) に潜かし、1 規定の水飲化ナトリクム水溶液(0.8 4 ml,0.8 4 mmol)を加え、アルゴン気流下国風で2時間批拌した。反応混合物に1規定塩酸(1 ml)を加え、歯縮した使残酸に水(15 ml)を加えて酢酸エチル(15 ml)で加えて酢酸エチル(15 ml)にある。

# 特開昭62-265279 (196)

有機層を合わせて水(45 ml)、飽和食塩水(45 ml)で洗い、無水炭取ナトリウム(108)で乾燥した後機駅すると16、16、17-トリメテル-2、5、6、7、19、20-ヘキサノル-4-オキサ-4、8-インタ-m-フェニレンPGI2(109.2時、0.28 mmol)が単一生成物として定量的に得られた。とれを酢酸エチル/シクロヘキサン(3:1)から再結晶すると無色針状品が得られた。との構造は以下のデータより確認した。

m.p. 1 3 6 ~ 1 3 8 C

IR(KBr法): 3350(3650~2125),3030,
2952.2880.1738.1612,
1597.1480.1459.1430,
1360.1283,1224,1193,
1151.1106,1064,1026,
1007.967,947,894,856,
786,763,724,604cm<sup>-1</sup>

NMR (400 MHx, CDCL<sub>3</sub>, 3) : 0.75(3H, s);

0.85(3H, s); 0.89(3H, d, J=6.84

Hz); 1.67-1.76(1H, m); 2.01

-2.08(1H, m); 2.43-2.52(1H, m); 2.58-2.66(1H, m); 3.46

(1H, t, J=8.3Hs); 3.5-4.1

(3H, 锯広い s); 3.86-3.95(1H, m); 4.04(1H, d, J=6.35 Hs);

4.67(1H, d, J=16.6Hs); 514-523

(1H, m); 5.58-5.70(2H, m);

6.72-6.82(3H, m)

MASS ( EI 法、m/+):390(M<sup>+</sup>) 高分解記マススペタトル

> 計算値(C<sub>22</sub>H<sub>50</sub>O<sub>4</sub>,M<sup>+</sup>) 390,2042 実例値(M<sup>+</sup>) 390,2056

#### 実施例 3 3

16.16.17-トリメナル-15-エピー 2.5.6.7.19.20-ヘキサノル-4-オキサ-4.8-インタ-m-フエニシン

PGI, (197)

16,16,17-トリメナル-15-エピー
2,5,6,7,19,20-ヘキサノル-4オ中サ-4,8-インターm-フエコレン
PGI<sub>2</sub>メナルエステル(115.3 mg,0.29 mmol)
をメタノール(15 ml)に静かし、1規定の水銀
化ナトリウム水溶液(0.86 ml。0.86 mmol)を
加え、アルゴン気能下室値で2時間模拌した。反

応温合物に1 規定塩酸(1 ml)を加え、濃酸した 後残液に水(1 5 ml)を加えて、酢酸エナル(15 ml×3)で抽出した。有機脂を合わせて水(4 5 ml)、飽和食塩水(4 5 ml)で洗い、無水硫酸ナ トリウム(1 0 g)で乾燥した後機鷸すると16。 1 6 , 1 7 - トリメテル - 1 5 - エピー2 , 5 , 6 , 7 , 1 g , 2 0 - ヘキサノル - 4 - オキサー 4 , 8 - インターm - フェニレン PGI<sub>2</sub> (111.0mp。 0.29 mmo1)が単一生成物として定量的に得られた。これを酢酸エテル/シクロヘキシル(3:1) から再結晶すると無色針状晶が得られた。この構 遠は以下のデータより確認した。

m.p. 8 4 ~ 8 5.5 ℃

IR(被膜法):3400(3680~2180).2954.

1735.1614.1584.1480.

1458.1432.1371.1280.

1243.1184.1104 1022.

966.880.785.763.715cm<sup>-1</sup>

# 特開昭62-265279 (197)

NMR (400 MH x . CDC 2 3 , 3): 0.7 5 (3 H , a); 0.8 6 (3 H . 4 , J = 6.8 3 H x); 0.8 9 (3 H . 4 , J = 6.8 3 H x); 0.8 5 (3 H . a); 1.6 8 - 1.7 8 (1 H . m); 2.0 3 - 2.1 3 (1 H . m); 2.5 3 - 2.6 8 (2 H . m); 3.5 0 - 3.5 8 (1 H . m); 3.9 5 - 4.0 3 (1 H . m); 3.2 - 4.1 (3 H . 解反い a); 4.0 8 - 4.1 1 (1 H . m); 4.6 5 - 4.8 2 (2 H . m); 5.2 1 - 5.2 8 (1 H . m); 5.6 5 - 5.8 0 (2 H . m); 6.7 3 - 6.8 9 (3 H . m)

MASS(EI法, m/•):390(M<sup>+</sup>)

高分解能マススペクトル

計算值(C22H30O4.M<sup>+</sup>) 390.2042

奥湖低(M<sup>+</sup>)

390.2034

実施例34

17,17-ジメナル-2,5,6,7-ナトラノル-4-オキサ-4,8-インタ-ロ-フエニレン PGI<sub>2</sub> メナルエステル (198) かよびその15-エピ体 (199)

せて水(50 ml)、飽和食塩水(50 ml)で洗つた。無水碳酸マグネシウムで乾燥養機がると
2.27 g の油状物が得られた。

次に、この油状物をアルゴン雰囲気下で無水メタノール(50 ml)に形かし、ナトリウムメトキシドのメタノール溶液(5.2 2 規定、0.2 6 ml。
1.3 6 mmol)を加え、室型で21時間撹拌した。
この反応液を酢酸で中和し、漁箱後水(30 ml)を加え、酢酸エチル(80 ml)で抽出した。有機層を増和食塩水で洗い、無水硫酸マグネンウムで乾燥後濃縮した。待られた残液をメルク社ローバーカラム(シリカゲル:酢酸エチル/シクロヘキサン4:1)で分離精製すると、低塩性の留分として白色結晶の17,17-ジオナル-15-エピー2.5.6.7-テトラノル-4-オキサー4,8-インターm-フェニレンPGI2メテルエステル(708 ml、169 mmol,収率39.8 ml)をよび高低性の留分として油状の17,17-ジ

17,17-ジメチル・15-メキソ・2,5.6,7-テトラノル・4・オキサ・4,8-インタ・m・フェニレンPG12メテルエステル,11-ベンソアート(2,218,4.25 mmol)をメタノール(80 ad)に浴かし、この浴液に三塩化セリウム・7水和物(2,068,5.53 mmol)を加えて-30でに冷却し、水栗化ホク索ナトリウム(96.5。2,255 mmol)をゆつくり加えた。-30でで30分間提押した後飽和炭酸水栗ナトリウム水溶液(20 ad)を加えて炉過し、沈穀物を酢酸エチル(30 ad)を加えて炉過し、沈穀物を酢酸エチル(20 ad×3)で洗い、炉液を合わ

メナル・2,5,6,7-ナトラノル・4-オキサ・4,8-インタ・m・フエコレン PGI<sub>2</sub> メナルエステル(687号,1.64 mmol,収率38.7号) が得られた。これらの構造は以下のアータにより確認した。

1 7 . 1 7 - ジメナル - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラ ノル - 4 - オキサ - 4 , 8 - インターローフエニ レン PGI , メチルエステル

1R(枚級法):3350.2950.1760.1660.

1620,1590,1480,1460,

1440,1360,1300,1220,

1190,1100,1030.970.890.

860,830,760,730,670cm<sup>-1</sup>

NMR (400 MHz, CDC4, 8): 0.90 (3H, t, J=

6.6 Hz ); 0.9 4 9 (3 H. #); 0.954

(3H, s); 1.2 - 1.25 (4H.m);

1.46(1H, dd, J=5.1, 14.3 Hz);

1.51 (1H, dd, J=6.8, 14.3 Hz),

# 特開昭62-265279 (198)

1.6 - 1.9 (2 H, m); 2.0 5 (1 H, d d d, J = 5.4 . 8.8 . 1 3.7 Hs); 2.4 - 2.5 (1 H, m); 2.6 3 (1 H, d d d, J = 6.4 . 7.3 . 1 3.7 Hs); 3.4 8 (1 H, t, J = 8.8 Hs); 3.7 9 (3 H, s); 3.9 - 4.0 (1 H, m); 4.2 5 - 4.3 5 (1 H, m); 4.7 2 (2 H, s); 5.2 0 (1 H, d d d, J = 5.4 . 7.3 . 8.8 Hs); 5.5 5 - 5.7 (2 H, m); 6.7 - 6.7 5 (3 H, m)

MASS(EI法.m/+):418(M<sup>+</sup>) 高分解能マススペクトル

計算値(C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>·M<sup>+</sup>) 418.2355 実例値(M<sup>+</sup>) 418.2360 17.17-ジメナル-15-エピ-2.5.6. 7-テトラノル-4-オキサ-4.8-インター m-フエニレンPGI<sub>2</sub>メナルエスナル m.p. 75-76℃(昨候エナルから判納品)

IR(KBr法): 3350,2960,2930,1760,

MASS(EI伝, m/•):418(M<sup>+</sup>)

元素分析

計算似(C24H34O4として) 実測値

C: 6 8.8 7

C: 68.75

H: 8.19

H: 8.2 9

突施例 3 5

11117-ジメチル-2,5,6,7-テト ラノル-4-オキサ-4,8-インターm-フエ エレン PGI<sub>2</sub> (200)

200

17.17-ジメナル-2,5,6,7-テトラ ノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエコ レンPGI<sub>2</sub> メナルエステル(420時,1.00 1740,1620,1590,1490,
1460,1300,1270,1260,
1220,1200,1120,1090,
1020,980,950,890,860,
760,730cm<sup>-1</sup>

NME (400 MHs, CDCL<sub>3</sub>, \$): 0.90 (3 H, t, J=6.4 Ha); 0.949 (3 H, s); 0.954 (3 H, s); 1.2-1.3 (4 H, m); 1.35-1.55 (3 H, m); 1.65-1.75 (1 H, m); 2.09 (1 H, d d d, J=4.7, 7.3, 14.2 Hs); 2.53 (1 H, q, J=8.3 Hs); 2.61 (1 H, d d d, J=6.4, 7.3, 14.2 Hs); 3.52 (1 H, t, J=8.3 Hs); 3.79 (3 H, s); 3.9-4.0 (1 H, m); 4.3-4.4 (1 H, m); 4.73 (2 H, s); 5.23 (1 H, d d d, J=4.7, 7.3, 8.3 Hs); 5.6-5.7 (2 H, m); 6.7-6.85 (3 H, m)

m.p. 96-97C

IR (KBr法): 3360,2960,2930,2870, 1770,1740,1620,1590, 1490,1460,1430,1380.

# 特別昭62-265279 (199)

1370.1340.1280.1250.
1200.1170.1120.1070.
1030.970.940.890.870.
830.790.760.730.710.610.

NMR (400 MHz, CDC23, 8): 0.9 0 (3 H, t, J=6.6

Ha); 0.9 37 (3 H, a); 0.9 42 (3 H,
a); 1.15 - 1.4 (4 H, m); 1.43 (1 H,
d d, J=5.4, 14.6 Hz); 1.52 (1 H,
d d, J=6.8, 14.6 Hz); 1.99 (1 H,
d d d, J=4.9, 8.8, 13.5 Hz); 2.352.45 (1 H, m); 2.57 (1 H, d t, J=
6.5, 13.5 Hz); 3.44 (1 H, t, J=
8.3 Hz); 3.6 - 3.8 (2 H, m);
3.85 - 3.95 (1 H, m); 4.2 - 4.3 (1 H,
m); 4.63 (1 H, d, J=16.6 Hz);
4.71 (1 H, d, J=16.6 Hz); 5.1 5.2 (1 H, m); 5.5 - 5.85 (2 H, m);

0.83 mmo1)をメタノール(30 ml)に溶かし、
このわ故に0.75規定の水酸化ナトリウム水溶液
(6 ml, 4.5 mmo1)を加え、盆温で2時間積押し
た。反応協合物を機縮し、残渣に水(30 ml)を
加え、1規定塩酸にて出る4とし、酢酸エテル
(60 ml, 20 ml×2)で抽出した。有機層を合
わせて約和食塩水(30 ml)で洗い、無水砂酸マ
アネシウムで乾燥後緩緩すると344 mpの粗結晶
が得られた。との粗結晶を酢酸エテルで再結晶す
ると白色結晶の17,17-ジメテル-15-エ
ピー2,5,6,7-テトラノル・4-オキサー
4,8-インターローフエニレンPGI2(248
mp,0.61 mmo1)が744 の収率で得られた。
この構造は以下のデータにより確認した。

m.p. 116-117C

IR(KBr法): 3370.2970.2940.1740, 1710.1620.1590.1490. 1470.1430.1370.1340. 6.6 5 - 6.8 (3 H, m)

MASS(EI法, m/+):404(M+)

高分解能マススペクトル

計算值(Cz3H32O4,M+) 404.2199

実訓値(M<sup>+</sup>)

404.2207

#### 実施例36

17,17-ジメナル-15-エピ-2,5,6,7-ナトラノル-4-オキサ-4,8-イン

メーロ・フエニレン PGI<sub>2</sub>(201)

17,17-ジメナル-15-エピ-2,5,6, 7-ナトラノル-4-オキサ-4,8-インタ・ m-フエニレンPGI2 メナルエステル(345円,

1310,1280,1260,1200,
1170,1120,1080,1060,
1040,980,960,940,920.
890,860,830,790,770,730,
710,630,590cm<sup>-1</sup>

NMR (400 MHz, CDCL<sub>3</sub>, 8): 0.89 (3H, t, J=6.6 Hz); 0.941 (3H, z); 0.945 (3H, z); 1.15-1.3 (4H, m); 1.4-1.55 (2H, m); 2.0-2.1 (1H, m); 2.45-2.6 (2H, m); 3.2-3.4 (2H, m); 3.51 (1H, t, J=8.1Hz); 3.97 (1H, q, J=7.0Hz); 4.25-4.35 (1H, m); 4.65 (1H, d, J=16.4 Hz); 5.15-5.3 (1H, m); 5.6-5.7 (2H, m); 6.7-6.9 (3H, m)

MASS(EI法, m/.): 404(M+)

## 特開昭62-265279 (200)

### 元常分析

計算値(C25H32O4として) 実測値

C: 68.29 C: 68.03

H: 7.97 H: 8.02

(以下余白)

#### 突路例 3 7

18,18-ジメナル-2,5,6,7-ナト ラノル-4-オキサ-4,8-インターm-フェ ニレンPGI2 メナルエスナル(202)かよびその15 エピ体(203)

18,18-ジメテル-15-オ中ソ-2,5,6,7-テトラノル-4-オ中サ-4,8,インターm-フエエレン PGI<sub>2</sub> メテルエステル11-ペンプアート(1888,3.62 mmol)をメタノール(200㎡)に潜かし、挽拝しながら三塩化セリウム・7水和物(1.638,4.38 mmol)を加えて潜かした。との混合溶液を-20℃に

中し、水素化ホウ素ナトリウム(53.7 m。
1.45 mmol)をゆつくり加え、そのまま20分間投控した。との反応混合物を0でにもどし、飽和皮酸水素ナトリウム水溶液(15 ml)を加え、泸道後機関した。破解技能に水(20ml)を加え、泸道後機関した。破解技能に水(20ml)を加え、酢酸エナル(50ml×2回)で抽出し、酢酸エナル(50ml×2回)で抽出し、酢酸エナルが増を水(20ml×1回)及び飽和食塩水(20ml×1回)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後機和すると治状物(1.86 gl)が得られた。

次にこの他状物をアルゴン男組気下で無水メタ ノール(50㎡)に溶かし、ナトリウムメトキシ ド(5.22㎡,0.2㎡,1.07 mmel)を加え、 室温で14時間提拌した。この反応混合物 を酢像で中和し、繊維浸水(20㎡)を加 え、酢酸エテル(50㎡×2回)で抽出し、 酢級エテル圏を水(20㎡×1回)及び飽 和食塩水(20㎡×1回)で洗い、無水焼 酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。透積幾渣 をメルク社、ローパーカラム(シリカゲル:酢酸エナル/シクロヘキサン、2/1)で分離精製すると、低極性の審分の18,18-ジメナル-15-エピー2,5,6,7-ナトラノルー4-オキサー4,8-インターエーフエニレンPGI2メナルエステル(収益645町,1.54mmol,収率43.3%)及び高極性の皆分の18,18-ジメナル-2,5,6,7-ナトラノルー4-オキサー4,8-インターローフエニレンPGI2メナルエステル(収量589両,1.41mmol,収率39.6%)が得られた。これらの構造は以下のデータにより確認した。

18,18-レメナル-2,5,6,7-ナトラ ノル-4-オキサ-4,8-インターm-フエニ レン PGI<sub>2</sub> メナルエステル

m.p. 113.2~114.2℃(再結晶溶媒:酢酸エテル/n-ヘキサン、1/1)

IR(KBr法): 3340,2950,2860,1750,

## 特開昭 62-265279 (201)

1610,1590,1480,1456,
1430,1366,1290,1205,
1190,1170,1110,1090,
1070,1025,970,945,885,
850,820,775,750,720,

NMR (400 MHz,  $CDCL_3$ , 8):

0.82(3H,t,J=7.6Hz); 0.85 (6H,\*); 1.24(2H,q,J=7.6 Hz); 1.1-1.3(2H,m);

1.35-1.6(2H,m); 2.0-2.1(2H, m); 2.45(1H,q,J=8.2Hz);

2.4 - 2.5 (1H, m); 2.6 - 2.8 (1H,

m): 3.46(1H.t.J=8.2Hz);

3.79(3H, .); 4.72(2H, .);

5.1-5.3(1H,m); 5.5-5.8(2H,

m); 6.7-6.9(3H,m)

MASS (EI法, m/+): 418(M+)

1.24(2H,q,J=7.6Hz); 1.1-1.3
(2H.m); 1.4-1.6(2H,m); 2.02.1(2H,m); 2.45(1H,q,J=8.3
Hs); 2.4-2.5(1H,m); 2.6-2.7
(1H.m); 3.46(1H,t,J=8.3Hz);
3.79(3H,s); 3.85-3.95(1H,m);
4.0-4.1(1H,m); 4.0-4-1-(-1H,m);
4.72(2H,s); 5.1-5.3(1H,m);
5.5-5.7(2H,m); 6.7-6.9(3H,m)

MASS ( EI 法 , m/+ ) : 418 (M+)

元素分析

計算似 (C<sub>24</sub>H<sub>54</sub>O<sub>4</sub> として), 実測値

C (56) 6 8.8 7

6 8.9 8

H (96)

8.19

8.2 5

## 実施例38

18,18-ジメチル-2,5,6,7-テト ラノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエ ニレンPGI<sub>2</sub>(204) 元粜分析

H (%)

計算値(C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>として)。 実制値 C 内 68.87 68.85

8.22

18,18-ツメナル-15-エピ-2,5,

8.19

6 , 7 - テトラノル - 4 - オキサ - 4 , 8 - イン

メーα-フェニレン PGI<sub>2</sub> メテルエステル

m.p : 113.1~113.5℃ (再結晶溶媒:酢酸エデ

ル/ューヘキサン, 4/3)

IB (RBr 法): 3300,2960,2870,1760.

1610,1590,1490,1460,

1430,1370,1290,1205,

1190,1170,1160,1110,

1080,1070,1025,1000,

970,945,890,855,825,

780,750,715,705,670 cm<sup>-1</sup>

NMR (400 MHz, CDC43, 8): 0.82(3H, t,

J = 7.6 He ); 0.85 (6H. .);

18,18-ジメナル-2,5,6,7-ナトラノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI2メナルエスナル(332可,0.797mmel)をメタノール(40x4)に務かし、氷冷下撹拌しながら、0.725規定水酸化ナトリウム水溶液(8.8x4,6.4mmel)を加え、室温で1時間撹拌した。との反応混合物に氷冷下で1規定速酸(6.4x4)を加えて中和した浸透縮した。浸縮残渣に水(20x4)を加え、酢酸エチル(50x4×2回)で抽出し、酢酸エチル層を水(20x4

特別昭62-265279 (202)

×1回)、飽和食塩水(20㎡×1回)で洗い、 無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃和した。機縮残渣 を酢酸エテル(2㎡)とローヘキサン(2㎡)で 再給品すると白色結晶の18,18-ジメテルー 2,5,6,7-テトラノルー4-オキサー4, 8-インターm-フエニレン POI2 が待られた (収量2969,0.733 mme1,収率91.95)。 との構造は以下のデータにより確認された。 m·p·142.6~143.9℃(再給品複媒、酢酸エテ

ル/s -ヘキサン,1/1)

IR(KBr法):3400,2960,1730,

1610.1585,1480,1475, 1420.1280,1250,1190,

1110.1060.1020.850.

790,780,720,cm<sup>-1</sup>

NMR ( 400 MHz , DMSO , 8 ) : 0.81(6H, s); 0.7-0.9(3H, m); 1.19(2H, q, J=7.5Hz); 1.1-1.5(4H, m);

18,18-ジメナル-15-エピ-2,5,6,7-テトラノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI2メナルエステル(408 中,0.98mmol)をメタノール(40x4)に附かし、水冷下撹拌しなが50.725規定水酸化ナトリウム水溶液(10.8x4,7.8 mmol)を加え、窟園で1時間投拌した。反応協合物に水冷下で1規定塩酸(7.8x4)を加えて中和した硬機箱した。機構残造に水(20x4)を加え、酢酸エナル(50 xx2回)で抽出し、酢酸エナル磨を水(20x4×1回)及び飽和食塩水(20x4×1回)で洗い、

1.6-1.8(1H,m); 2.1-2.3(1H,m); 2.4-2.6(1H,m); 3.41(1H,t, J=9.0Hz); 3.6-3.8(1H,m); 3.8-4.0(1H,m); 4.64(2H,z); 4.6-4.7(1H,m); 4.8-4.9(1H.m); 5.08(1H,q,J=9.0Hz); 5.48(1H,dd,J=5.6,15.4Hz); 5.62(1H,dd,J=7.6,15.4Hz); 6.6-6.9(3H,m)

MASS(EI 法, m/+): 404(M<sup>+</sup>)

元集分析

計算値 (C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub> として),実制値

C (5) 58.29

6 8.0 1

H (6)

7.97

7.98

**実施例39** 

18,18-ジメテル-15-エピ-2,5, 6,7-テトラノル-4-オキサ-4,8-イン チ-m-フエニレン PGI,(205)

無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。 機能強強 を酢酸エテル(3 %)とローヘキサン(2 m)で 再結晶すると、白色結晶の18,18-ツメテル -15-エピー2,5,6,7-テトラノルー4 -オヤサー4,8-インターm-フエニレン PGI<sub>2</sub> が持られた(収量371平,9.18 mmol、収率 94.15)。 この構造は以下のデータにより確認 された。

m·p· : 143.2~ 1.44.1℃ ( 再結晶溶線: 酢酸エ テル/ n - ヘキサン、 3 / 2 )

IR(KBr法):3400,2950,1740,1705,
1610,1590,1490,1460,
1425,1360,1280,1260,
1200,1170,1110,1070,
1025,960,855,790,775,
735,720,cm<sup>-1</sup>

NMR (400 MHs, DMSO, 8); 0.81(6H, s); 0.7-0.9(3H, m); 1.19(2H, q,

特開昭62-265279 (203)

J = 7.5 Hz); 1.0-1.5 (4H,m); 2.1-2.3 (1H,m); 2.4-2.6 (1H,m); 3.4 (1H,t,J=8.8Hz); 3.65-3.8 (1H,m); 3.85-4.0 (1H,m); 4.64 (2H,s); 4.7-4.9 (1H,m); 5.0-5.1 (1H,m); 5.48 (1H,dd,J=5.9, 15.1Hz); 5.62 (1H,dd,J=7.6, 15.1Hz); 6.6-6.8 (3H,m)

MASS(EI 法, m/+): 404(M+)

元素分析

計算値(C<sub>23</sub>H<sub>52</sub>O<sub>4</sub> として),実側値

C (66)

68.03

H (56)

7.97

68.29

7.99

(以下介白)

実施例 40

16-メナル-2,5,6,7-ナトラノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレン PGI:メナルエステル (206)およびその15-エ ピ体 (207)

206

207

16-メナル-15-オキソ-2,5,6,7
-ナトラノル-4-オキサ-4,8-インターm
-フェニレンPGI:メナルエステル,11-ペン
ゾアート(1.68%、3.32 mmol)をメタノール
(70㎡)に落かし、提择したがら三塩化セリウム7水和物(249%、6.69 mmol)を加えて潜

かした。との混合商液を一10℃に冷やし、水果化ホウ素ナトリウム(188g、497mmol)をゆつくり加え、そのまま20分間撹拌した。との反応混合物に飽和炭酸水果ナトリウム水溶液(30㎡)を加え、炉過失機離した。凝縮残渣に水(20㎡)を加え、炉酸エテル(50㎡×2回)で抽出し、酢酸エテル層を水(20㎡×1回)及び飽和 友塩水(20㎡×1回)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後機離すると油状物(1.7g)が得られた。

次にこの他状物を無水メタノール(30 × )に 溶かし、アルゴン雰囲気下でナトリウムメトキンド(5.22 N、0.17 × 1、0.84 mmol)を加え、 室型で14時間投持した。との反応傷合物を酢酸 で中和した姿微縮した。機能残渣に水(20×1) を加え、酢酸エチル(50×20)で抽出し、 酢酸エチル層を水(20×1回)及び絶和食塩 水(20×1回)で洗い、無水硫酸ナトリウム で乾燥を強縮した。機能残盗をメルク社のローパーカラム(シリカゲル、酢酸エテル/シクロヘキサン、2/1)で分離精製すると、低極性の留分の16-メテル-15-エピ-2,5,6,7-テトラノル-4-オキサ-4,8-インターm-フエエレンPGI。メテルエステル(収量539吋、1.33mmol、収率40分)をよび高極性の留分の16-メテル-2,5,6,7-テトラノル-4-オキサ-4,8-インターm-フエエレンPGI。メテルエステル(収量495吋、1.23mmol、収率:36.95)が得られた。これらの構造は以下のデータにより確認した。

1 6 - メテル - 2 . 5 . 6 . 7 - テトラノル - 4 - オキサ・4 . 8 - インタ - m - フエユレン PGI: メテルエステル

m.p. 107.2~123.4℃(再結晶溶鉄、酢酸エチル:

π - ヘキサン= 5 ; 2 )

IR(KBr法):3400,2940,2905,2860,1730.

# 特開昭 62-265279 (204)

1610.1590.1480,1450.1430.1370,

1280.1245,1195,1\$60,1110.1015,

960.940.880.855.820.785.755.730 cm<sup>-1</sup>

NMR(400 MHz, CDCLz, &): 0.8 - 1.0 (5H, m);

1.0 - 1.8 (7H, m); 1.8 - 2.1 (2H, m);

2.46 (1H, q, J = 8.3 Hz); 2.3 - 2.6 (1H,

m); 2.6 - 2.7 (1H.m); 3.4 (1H.t., J=

8.3 Hz); 3.79 (3H, s); 3.8 - 4.1 (2H.

m); 4.72(2H, s); 5.1 - 5.3(1H, m);

5.5 - 5.7 (2H .m); 6.7 - 6.9 (3H ,m)

MASS(EI法、m/e):404(M<sup>+</sup>)

#### **兄索分析值**

		計算値(CasHasOeとして)	突砌值	
C	( <del>\$</del> )	68.29	68.25	
H	(56)	7.97	8.01	

1 6 -メテル-1 5 -エピ-2 , 5 , 6 , 7 -テ トラノル-4 -オキサ-4 . 8 - インタ-m -フ

#### **突施例 41**

1 6 - メナル - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラノル -4 - オキサ - 4 , 8 - インタ - m - フエニレン

PGI: (208)

16-メテル-2,5,6,7-テトラノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエエレン
PGI<sub>3</sub>メテルエステル(405号、1.0 mmol)を
メタノール(30=)に密かし、氷冷下撹拌した
がら0.973規定水酸化ナトリウム水溶液(8.2 ml、
8.0 mmol)を加え、34時間撹拌した。この反応
混合物化氷冷下で1規定塩酸を加え、強縮した。

エコレン PGI, メテルエステル

IR(被蘇法): 3350.2940.2905.2860.1750.
1610.1585.1480.1455.1430.1345.
1290.1230.1210.1190.1175.1160.
1110.1065.1025.970.945.910.890.
860.830.780.755.720.710.675 ca -1

NMR(400 MHz, CDC2<sub>8</sub>, 8): 0.8-1.0(6H,m); 1.0-1.7(7H,m); 1.8-2.1(2H,m); 2.2-2.4(1H,m); 2.5(1H,q,J=8.1Hz); 2.5-2.7(1H,m); 3.49(1H,t,J=8.1 Hz); 3.78(3H,s); 3.94(1H,q,J=

> 8.1 H z); 4.0 - 4.1 (1H,m); 4.7 2 (2H, s); 5.1 - 5.3 (1H,m); 5.6 - 5.8 (2H,m); 6.7 - 6.9 (3H,m)

MASS(EI法、m/e):404(M+)

高分解能マススペクトル

計算値(C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub> , M<sup>+</sup>) 404.2199 実調値(M<sup>+</sup>) 404.2211

強縮残強に水(20㎡)を加え、酢酸エナル(50㎡×2回)で抽出し、酢酸エナル層を水(20㎡×1回)で洗い、無水破酸ナトリウムで乾燥後機箱した。機構残強を酢酸エナル(2㎡)と n - ヘキサン(0.8㎡)で再結晶すると白色結晶の16-メナル-2,5。6,7-ナトラノル-4-オキサ-4,8-インターm-フエエレンPGI。が得られた(収量353쩍、0.91 mmol、収率:90.5%)。この構造は以下のデータにより確認した。

m.p. : 117.2~120.1で(再結晶溶族:酢酸エテル:

n -ヘキサン= 8 : 2 )

IR(XBr差): 3400,2940,2900,2850,1750, 1660,1610,1585,1475,1450,1430, 1370,1240,1100,1020,960,890,850, 825,750,720 = -1

NMR (400 MHz, CDC2, . # ): 0.8 -1.0 (6H, m); 1.0 -1.7 (7H, m); 1.9 -2.1 (1H, m);

特開四62-265279 (205)

2.4 4 (1H, q, J=8.0 Hz); 2.5 - 2.7 (1H, m); 3.4 5 (1H, t, J=8.0 Hz); 3.9 2 (1H, q, J=7.5 Hz); 3.9 6 (1H, t, J=5.9 Hz); 3.5 - 4.3 (3H, m); 4.6 6 (1H, d, J=16.1 Hz); 4.7 2 (1H, d, J=16.1 Hz); 5.1 - 5.2 (1H, m); 5.5 - 5.7 (2H, m); 6.6 - 6.9 (3H, m)

MASS(EI 法、m/c):390(M<sup>+</sup>)

高分解館マススペクトル

計算値 (Cas Han Oa , M +) 390.2042

奥**迦値(M<sup>+</sup>)** 

390.2043

#### 実施例 42

15-メテル-2,5,6,7-テトラノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレン

PGI: メチルエステル (209)

有機層をあわせて水(30ml)飽和食塩水(30 ml)で洗浄し、乾燥後濃縮すると2.2 gの油状物 が得られた。との油状物をペンセンで3回共沸し た後無水メタノール(80×1)に褶かし、5.22 規定のナトリウムメトキシド(0.6㎡、3.13 mmol)を加え、アルゴン気流下室温で14時間 放置した。反応商液に酢酸を加えて pH 7 とし、 **設縮した。長後に水を加え、酢酸エチルで3** 国抽 出し、有機層を合わせて水、飽和食塩水で洗い、 乾燥後愚瓏するととによつて 2.6 % の油状物が得 られた。この油状物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル:酢酸エチル/シクロヘキサン=8 /1)で分離精製すると15-メナル-2,5, 6 . 7 - テトラノル - 4 - オキサ - 4 . 8 - イン ターm - フェニレン PGI: メナルエステル(400 明、0.99 mmol)が収率22.2 まで得られた。 との構造は以下のデータにより確認した。

IR(液膜法): 3360,2950,2930,2850,1750.

HO Me

209

15-オキソ-2,5,6,7-テトラノルー
4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレン
PGI\*メテルエステル、11-ペンプアート(2.2
ま、4.45 mmol)を無水THF(80 ml)に溶かし、
-78 C、アルゴン気液下で投搾している中へ
0.683 規定の臭化メテルマグネシウムのTHF
溶液(20 ml、13.66 mmol)を簡下し、2時間
提拌した。との反応温合物へ-78 Cで塩化アン
モニウムの飽和水溶液(14 ml)を加え、宜風に
もどるまで提押を続けた。との中に水(30 ml)
を加え、酢酸エテル(50 ml×3)で抽出した。

1615,1595,1485,1455,1420,1375,
1280,1190,1100,1025,970,950,920,
890,860,830,765,725 cm <sup>-1</sup>

NMR(400Hz, CDC Lz, 8): 0.87-0.93(3H,m);

1.22-1.40(9H,m); 1.50-1.55(2H,

m); 2.00-2.10(3H,m); 2.41-2.47(1H,

m); 2.60-2.68(1H,m); 3.43-3.49(1H,

m); 3.78(3H,s); 3.90-4.00(1H,m);

4.72(2H,s); 5.17-5.22(1H,m); 5.55

-5.70(2H,m); 6.66-6.80(3H,m)

MASS(EI法、m/e):404(M<sup>+</sup>)

高分解能マススペクトル:

計算値 (C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>,M<sup>+</sup>) 404.2199

実測値(M<sup>+</sup>)

404.2201

#### **吳施例 43**

15-メナル-2,5,6,7-テトラノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI: (210)

# 特問昭62-265279 (206)

210

15-メチル-2,5,6,7-テトラノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレン
PGI。メテルエステル(400号、0.99 mmol)を
70 mmol)をかた、変温で14時間放置した。反応返合物を機縮し、水冷下1規定塩酸(10 ml)を加え、酢酸エテル(100ml)にて抽出した。有機
層を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液、水で逆摘出し、水脂を合わせ、1規定塩酸でpH4とした
後酢酸エテル(100ml、50ml、10ml)で抽出した。有機層をあわせて飽和食塩水(30ml)

計算値 (C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub> , M<sup>+</sup>) 390.2042 実際値 390.2054

#### 突施例 44

15-メナル~20 a - ホモ・2,5,6,7
- テトラノル・4 - オキサ・4,8 - インターm
- フエニレン PGI, メナルエステル (211)

三塩化セリウム 7 水和物 (69.2 m、0.186 mmol)をすばやく乳鉢でつぶし、50 mの 2 ロフラスコへ入れ、真空ポンプで引きながら1時間かけて140 でまで加熱した。140 でで1時間被圧蛇染した後、アルゴンガスで客圧に戻し、テフ

で洗い、乾燥後機能すると 1 5 - メテル - 2 , 5, 6 , 7 - テトラノル - 4 - オキサ - 4 , 8 - インタ - m - フェニレン PGI。(3 4 0 呵、 0.8 7 mmol) が定量的に単一生成物として得られた。との構造は以下の データにより確認した。

IR(液膜法): 3700~2200,1740,1620,1595, 1495,1460,1380,1285,1250,1195, 1170,1030,975,950,895,865,825,

NMR(400 MHz, CDC2z, \$): 0.90(3H,m);

1.20-1.40(9H,m); 1.54(2H,m);

2.03(1H,m); 2.42(1H,m); 2.56(1H,m); 3.44(1H,t,J=8.3Hz); 3.90(1H,m); 4.62(1H,d,J=16.5Hz); 4.69

(1H,d,J=16.6Hz); 5.17(1H,m);

5.62(2H,m); 6.75(3H,m)

MASS(EI 法、m/e):390 (M<sup>+</sup>) 高分辨能マススペクトル

780 ,720 as -1

ロン提押子を入れ、提押しながら更に140でで2時間減圧乾燥を行なつた。アルゴンガスで常圧に戻し、氷水で冷却して批押しながらTHF(20 wi)を一気に加えた。重温に戻して一晩投押後、一78でに冷却して0.86規定メテルリテウム/nーへキサン溶液(0.22 wi,0.186 mmol)を5分間で摘下し、更に2時間投料を行なった。

15-オキソー20a-ホモー2,5,6,7
-テトラノル・4-オキサー4,8-インターm
-フェニレンPGI。メテルエステル(50啊,
0.124 mmol)をTHP(10ml)に溶かし、上記
反応被に一78でで10分間で消下した。阿温度で1時間投押後温温に戻し、飽和塩化アンモニウム水槽板を加えて撹拌し、ついて液が透明となるまで酢酸を加えた。酢酸エテルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で4団洗い、無水保酸ナトリウムで乾燥後、酢酸エナルを波圧留去し食色油状物を得た。とれをカラムクロマトグラフィー(メルク社

特開昭62-265279 (207)

ローパーカラムAタイプ,塩化メチレン: アセトニトリル: 酢酸=10:1:1)で積級し15-メ
ナル-20=-ホモ-2,5,6,7-テトラノ
ル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエエレンPGI: メチルエステル(5.24啊,0.013
mmol)を収率10%で得た。この構造は以下のデータより確認した。

IR(液族法): 3430,2990,2960,2890,1750,
1630,1619,1600,1500,1475,1380,
1375,1340,1260,1210,1180,1118,
1060,988,960,900,870,840,795,
775,745 = -1

NMR (400 MHz, CDCLz, 8): 0.90(3H,z);

1.26-1.33(11 H.m); 1.43-1.60(3H,

m); 1.75-1.80(1H,m); 2.03-2.09(1H,

m); 2.46-2.52(1H,m); 2.62-2.69(1H,

m); 3.47-3.52(1H,m); 3.79(3H,z);

3.95-3.97(1H,m); 4.63-4.72(2H,m);

6 . 7 - テトラノル - 4 - オキサ - 4 , 8 - イン メーm・フエニレンPGI:メチルエステル・11 - ペンプアート (3.5 g、 6.9 0 mmol)をメタノ ール(144日)に着かし、三塩化セリウム・7 水和物 (5.4%、14.49 mmol)を加えて潜かし、 - 3 0 ℃で提拌している中へ水素化ポウ素ナトリ ウム (125 mg、330 mmol)を加え、そのまま 10分間提拌した。との反応混合物の中に炭酸水 素ナトリウムの色和水溶液を加えた後濃縮した。 残弦に酢酸エナルを加え、沈殿を沪通し、沪液を 始縮した。残渣をペンゼンで 3 回共沸した後無水 メタノール(144m)に溶かし、 5.2 2 規定の ナトリウムメトキシド(0.884 ml, 4.5 mmol) を加え、アルゴン下室温で16時間放置した。反 応潜液に酢酸を加えて pH 7 とし、没縮し、残渣 に水を加え、酢酸エテルで3回抽出した。有機層 をあわせて水、塩和食塩水で洗浄し、乾燥後汲縮 した。これをカラムクロマトグラフィー(シリカ

5.19-5.25 (1H,m); 5.63-5.71 (2H,m); 6.67-6.81 (3H,m)

MASS(EI法,m/e): 418 (M<sup>+</sup>)

高分解能マススペクトル

計算値 (C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub>, M<sup>+</sup>) 418.2355

測定値 (M<sup>+</sup>) 418.2361

**実施例 45** 

(178)-17-メナル-2,5,6,7-ナトラノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェ
エレン PGI: メナルエステル (212)

17-(S)-メナル-15-オキソ-2.5.

ゲル:酢酸エナル/シクロヘキサン=1/1)で 精製すると17-(S)-メナル-2,5,6,7 -テトラノル-4-オキサ-4,8-インターm -フエニレンPGI。メナルエステル(25.8 m、 0.619 mmol)が収率 9.0 まで得られた。との構 強は以下のデータにより確認した。

m.p. : 68~69℃ (酢酸エチル/n - ヘキサンに より再編 )

IR(KBr差): 3350.2950.2920.2850,1755,
1610.1595.1485.1450.1380.1280,
1225.1195.1160,1115.1095.1025.
965.950.890.850.765.725本-1

NMR(400 MHz, CDC21, 8): 0.90(6H.m);
1.15(1H,m); 1.20-1.50(6H,m);
1.90(1H,m); 2.32(1H,q,J=8.8Hz);
2.42(1H,幅広い s); 2.65(1H,m);
3.18(1H,幅広い s); 3.38(1H,m);
3.78(3H,s); 380(1H,m); 4.13(1H,

# 特開昭62-265279 (208)

m); 4.70(2H, a); 5.13(1H, m); 5.48 (1H, dd, J=7.3, 15.1 Hz); 5.53(1H, dd, J=8:8, 15.1 Hz); 6.70(3H, 幅

MASS(EI法、m/e):404(M<sup>+</sup>)

#### 実施代 46

(178)-17-メナル-2、5、6、7-ナト ラノル-4-オキサ-4、8-インターm-フエニ レンPGI。(213)

17-(S)-メナル-2,5,6,7-テトラ ノル-4-オキサ-4,8-4ンタ-m-フエニ

> 1090.1030.995.970.925.860.825, 795.765.725 cm <sup>-1</sup>

NMR(400 MHz, CDC4z, 8): 0.90(6H,m);

1.15(1H,m); 1.20-1.45(6H,m);

1.93(1H,幅広い a); 2.32(1H,m);

2.56(1H,幅広い a); 3.35(1H,m);

3.82(1H,m); 4.16(1H,m); 4.63(2H,m); 4.75(3H,幅広い a); 5.10(1H,m);

5.48(1H,dd,J=7.3,15.1Hz);

5.53(1H,dd,J=8.8,15.1Hz);

6.70(3H,幅広い a)

MASS(EI法、m/e):390(M+)

高分解飽マススペクトル

計算値 (C<sub>25</sub> H<sub>30</sub>O<sub>6</sub> , M<sup>+</sup>) 390.2042 実測値 (M<sup>+</sup>) 390.2042 レン PGI \*メナルエステル (120m, 0.30 mmol)を12 \*\*のメタノールに溶かし、1 規定水政化ナトリウム水溶液 (3 \*\*、3 mmol)を加え、アルゴン下重温で20時間放置した。反応混合物を機縮し、残液を氷で冷却し、1 規定塩酸で pH 3 Kしてから酢酸エチルで3 四拍出した。有機層を合わせて水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後燥離すると17~(3)-メナル-2,5,6,7-テトラノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエエレンPGI\*\*(120m、0.30 mmol)が定量的に単一生成物として得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

旋光度: [α] <sup>23</sup> = +62.26°(c=0.212, CHC L<sub>1</sub>) m.p.: 76~78 ℃(酢酸エテル/n-ヘキサンより 再始品)

IR(KBr法):3650~2250,1760,1740,1620, 1590,1495,1465,1435,1385,1350, 1310,1298,1225,1195,1150,1115,

### 突施例47

(178)-17-メナル-20a-ホモ-2, 5,6,7-アトラノル-4-オキサ-4.8-インメーm-フエコレンPGI<sub>2</sub>メナルエステル (214)かよびその15-エピ体(216)ならびにそ の(8点,9品,118,128,15品)異性 体(216)かよびその(8品,9品,118,128) 異性体(217)

214

215

# 特開昭62-265279 (209)

(178)-17-メナル-15-オキソー
201-ホモ-2,5,6,7-テトラノル-4
-オキサ-4,8-インターm-フエニレンPGI<sub>2</sub>
メナルエステル,11-ベングアート(3.938、
7.55 mmo4)をメタノール(120%)に溶かし、この溶液に三塩化セリウム・7水和物(3.66%、9、9.82 mmo4)を加え、-20でに冷却し、
水素化ホウ素ナトリウム(188 my、4.97 mmo4)をゆつくり加えた。-20でで20分間後押した

-エピー20a-ホモー2,5.6,7-テトラ ノルー4-オキサー4。8-インターm~フエニ レンPOI2メナルエステル(5 8 0 時、1.3 9 mmol、 収率18.4分)かよび白色結晶の(8R,9R, 118,128,158,178)-17-17 ルー20m - ホモー2、5、8、7~テトラノル - 4 - オキサ - 4 , 8 - インタ - m - フエニレン PGI<sub>2</sub>メテルエステル(629mg、1.50 mmoシ、 収率19.9分)かよび白色結晶の(8 R . 9 R , 118,128,15R,17S)-17-x+ ルー20a-ホモー2,5,6.7-テトラノル - 4 - オキサー4,8 - インターm-フエニレン PGt2メナルエステル(650mg、1.45mmgと、 収率19.25)および抽状の(178)-17-メテルー20m-ホモー2,5,6,7-テトラ ノル・4 - オキサ・4 , 8 - インターm-フェニ

レン PGI \* メナルエステル(610%、1.4 6 mmoと、

収率19.3多)が得られた。これらの構造は以下

接飽和炭酸水煮ナトリウム水溶液(30 ml)を加え、過程した。残強に酢酸エテル(150 ml)を加え、沈澱を炉過し、沈澱物を酢酸エテル(50 ml×2)で洗い、炉液を合わせて水(50 ml)、飽和食塩水で洗つた。無水硫酸マグネシウムで乾燥を濃縮すると3.8%の油状物が得られた。

この油状物をアルゴン雰囲気下で無水メタノール(80 ml)に溶かし、この溶液にナトリウムメトキシドのメタノール溶液(5.22規定、0.36 ml、1.89 mmoと)を加え、室温で48時間提拌した。この反応液を酢酸で中和し、濃縮後水(50 ml)を加え、酢酸エテルで抽出した(50 ml)を加え、酢酸エテルで抽出した(50 ml)を加え、酢酸エテルで抽出した(50 ml)を加え、酢酸エテルで抽出した(50 ml)を加え、酢酸エテルで油出した(50 ml)を加え、酢酸エテルで油出した(50 ml)を加入で洗涤をシャクはローパーカラム(シリカゲル:アセトエトリル/塩化メテレン=1:4~1:3)で分種精製すると、種性が低い個分から順に、白色結晶の(173)-17-メチル-15

のアータにより確認した。

(178)-17-メナル-20a-ホモ-2, 5,6,7-テトラノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI<sub>2</sub>メナルエステル 旋光度:[a]<sub>p</sub><sup>25</sup>=+71.18\*(e=0.354、メタ

IR(液族法): 3370,2960,2930,2870, 1760,1660,1620,1600, 1480,1460,1380,1300, 1220,1200,1120,1100, 1030,970,890,860,830, 770,730cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHs, CDC L<sub>1</sub>, δ):0.91(3H, t, J=6.8Hs):0.92(3H, d, J =6.4Hs):1.1-1.6(9H, m): 2.02(1H, ddd, J=5.1, 9.0, 13.8Hz):2.3-2.4(1H, m):2.40 (1H, q, J=8.5Hz):2.66(1H,

## 特開昭62-265279 (210)

1465,1440,1380,1300. dt. J=6.8.13.88z);2.85-3.0(1H. m):3.42(1H,t,J=8.5Hz):3.79 1280,1265,1200,1120. 1090,1070,1030,990,970, (3H,s);3.85-3.95(1H,m); 940,890,860,830,800, 4.1-4.2(1H.m); 4.72(2H.s); 780,740,560 cm 1 5.1-5.2 (1H,m); 5.53 (1H,dd, NMR(400MHs,CDC4,, ): 0.90(3H, t, J=6.6 J=7.3,15.1E2);5.61(1H, dd, Hz); 0.93 (3H, 4, J=6.4Hz); 1.1 J=8.5.15.1Hz); 6.7-6.8 (3H, m) -1.4(7H,m);1.5-1.8(4H,m); MASS(EI法 m/+):418(M+) 高分解能マススペクトル 2.08(1H, 4dd, J=5.0, 8.5, 13.8 計算値 (C.AHSAOA.M+) 418.2355 Hz); 2.45-2.55(1H,m); 2.62 突彻值(M<sup>+</sup>) (1 H, ddd, J=6.1, 7.2, 13.8Hz); 418.2378 (178)-17-メチル-15-エピー20 a 3.52 (1H.t.J=8.6Hz): 3.79 (3H. - ホモー2 , 5 , 8 , 7 - テトラノルー4 , 8 a);3.9-4.0(1H.m);4.2-4.3 インターローフエエレン PGI。メチルエステル (1H,m);4.72(2H,s);5.23 m.p.:81.5~82.5で(エーナルから再結晶) (1H, ddd, J=5.0, 7.2, 8.6Hz); 旋光度 (α)25 :+74.9.9 ( a=0.408、メタノール ) 5.6~5.7 (2H,m); 6.73 (1H, dd. IR(KBr 法):3450,2970,2930,1740, J=1.2,7.5Hz);6.77(1H,t,J= 1720,1620,1600,1490, 7.5Ez); 6.82(1H, dd, J=1.2, 860,830,800,770,730, 7. 5 Hz ) MASS(EI法、m/o):418(M<sup>+</sup>) 610,560 cm<sup>-1</sup> NMR (400MHs, CDC4s, 8):0.90 (3H, t, J=6.4 高分解能マススペクトル 計算值 (C24H54O41M+) 418.2355 Hz); 0.93(3H, d, J=6.4Hz); 1.1 実測値(M<sup>+</sup>) 418.2375 -1.4(7H,m);1.5-1.7(2H,m); (8R, 9R, 118, 128, 15R, 178) 1.8-2.1 (1H, m): 2.03 (1H, 44d, -17-17-17-20a-m-2,5,6,7 J=5.4, 8.8, 13.7Hz); 2.4-2.5(1H, - テトラノル・4 - オキサ・4 , 8 - インタ・ロ m); 2.5-2.7(1H,m); 2.64(1H, - フェニレン PGI, メチルエステル dt. J=6.3, 13.7Ez); 3.45(1H, t, J=8.5Hz); 3.79(3H, a); 3.9 m.p.:69-70で(エーテル/s-ヘキサンから再始品) 放光度 [α]<sup>25</sup>:-80.43\*(∗=0.368、メタノール) -4.0(1H,m);4.2-4.3(1H,m); 4.72(2H, m): 5.15-5.25(1H, IR(KB, 法); 3450,3200,2960,2930. m);5.55-5.7(2H,m);6.7-6.8 1740,1720,1680,1620, 1590,1490,1470,1430, (3H.m) MASS(E1法、m/·):418(M+) 1400,1380,1320,1300. 1280,1260,1220,1190, 元素分析 1170,1110,1070,1030. 計算値(Calladoaとして) 実測値 1010,970,950,900,870, C: 6887 C: 68.6 L

# 特開昭 62-265279 (211)

H: 824

(8R, 9R, 118, 128, 158, 178)

-テトラノル-4-オキサ-4,8-インターm

-フエニレンPGI2メチルエステル

H: 8.1 9

m.p.:83.5~84.5で(酢酸エチル/n-ヘキサンから再結晶)

旋光度 [α] 25:-69.89\*(。=0.392、メタノール)

IR(KBr法): 3300,2960,2930,2870,

1740,1620,1490,1470,

1450,1430,1380,1360,

1310,1290,1280,1260,

1210,1190,1170,1110,

1070,1030,1020,1000,

970,950,890,870,850,

830,790,760,730,700,

660,510,360 cm - 1

NMR (400MHs, CDC4x, 3): 0.90 (3H, t, J=6.8

Hz); 0.92(3H,d,J=6.4Hz);

1.1-1.8(11H,m); 2.08(1H,ddd, J=5.0,8.6,13.98z); 2.5-2.7(2H, m); 3.52(1H,t,J=8.3Hz); 3.79 (3H,s); 3.9-4.0(1H,m); 4.2-4.3(1H,m); 4.73(2H,s); 5.2-5.3(1H,m); 5.6-5.8(2H,m); 6.7 -6.9(3H,m)

MASS(EI法、m/e):418(M+)

元素分析

計算値(C24H34O4として) 実測値

C:68.87

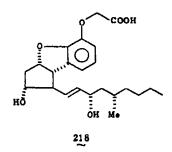
C: 69.08

H: 8.19

H: 8.27

## 突施例48

(178)-17-メテル-20s-ホモ-2, 5,6,7-テトラノル-4-オキサ-4,8-インタ-n-フエニレンPGI<sub>2</sub>(218)



(178)-17-メチル-20a-ホモ-2, 5,6,7-テトラノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエユレンPGI<sub>2</sub>メテルエステル (196 時,0.469 mmo4)をメタノール(20 配)に部かし、この部液に1規定の水酸化ナトリ ウム水溶液(3 配,3 mmo4)を加え、窓温で3 時間撹拌した。反応混合物を機縮し、残渣に水 (15 配)を加え、1規定塩酸(3 配)にて中和 し、作酸エチル(25 配×3)で抽出した。有機 周を合わせて飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後波縮すると193号の粗結晶が得られた。との粗結晶を酢酸エナルで再結晶すると白色結晶の(173)-17-メナル-204-ホモ-2,5,6,7-テトラノル-4-オキサー4,8-インターm-フエニレンPGI2(120号,0.297mmo-4)が63.3号の収率で得られた。との構造は以下のデータにより確認した。

m.p. 75-77C

旋光度 (α) <sup>25</sup> : +79.83°( ε=0.238,メタノール)

IR(KBr 法): 3580,3420,3250,2970,

2930,1760,1740,1630,

1600,1500,1470,1440,

1380,1350,1300,1240,

1200,1170,1120,1040,

970,940,860,830,800,

770,730,610cm<sup>-1</sup>

 $NMR(400MH_{m},CDCL_{m},\delta):0.85-1.0(6H,m)$ ;

# 特開昭 62-265279 (212)

1.1-1.6(9H,m); 1.9-2.0(1H,m); 2.38(1H,q,J=8.3Hz); 2.55
-2.7(1H,m); 3.41(1H,t,J=
8.3Hz); 3.5-4.0(4H,m); 4.1-4.3
(1H,m); 4.63(1H,d,J=16.1
Hz); 4.72(1H,d,J=16.1Hz); 5.1
-5.2(1H,m); 5.49(1H,dd,J=7.6,15.2Hz); 5.59(1H,dd,J=7.6,15.2Hz); 5.59(1H,dd,J=8.3,15.2Hz); 6.73(3H,e)

MABS(EI法、m/•):404(M<sup>+</sup>)

高分解能マススペクトル

計算值(C<sub>2.5</sub>H<sub>3.2</sub>O<sub>4</sub>, M<sup>+</sup>) 404.2199 実測値(M<sup>+</sup>) 404.2222

突施例 4 9

(178)-17-メナル-15-エピ-20s -ホモ-2,5,6,7-ナトラノル-4-オキ サ-4,8-インタ-ロ-フエニレンPGI<sub>2</sub>(219) О СООН ОН М. 219

(178)-17-メナル・15-エピ-20a -ホモ-2,5,6,7-ナトラノル・4・オヤ サ-4,8-インターローフエユレンPGI<sub>2</sub>メナル エステル(200 町,0.478 mme4)をメタノ ール(20 町)に移かし、この溶液に1規定の水 酸化ナトリウム水溶液(3 町,3 mme4)を加え、 全温で3時間境搾した。反応混合物を濃縮し、残 液に水(15 町)を加え、1規定塩酸(3 町)に て中和し、酢酸エナル(25 町,15 町×2)で 抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗い、

m.p. 113-114C

旋光皮 (α) 2 <sup>2 5</sup> =+ 7 8.0 1° ( e = 0.2 3 2 , メタノール )

IR(KB, 法): 3450,2970,2940,1730, 1620,1600,1490,1470, 1420,1380,1280,1200, 1170,1120,1100,1030, 990,970,940,900,860.

800,780,740,710,630am-1

NMR(400MHs, PMSO-d<sub>6</sub>, 8):0.8-1.0(6H, m): 1.0-1.35(7H, m):1.4-1.5(1H<sub>t</sub> m); 1.6-1.8(2H,m); 2.16(1H,m); q, J=8.1Ez); 2.45-2.6(1H,m); 3.35-3.45(1H,m); 3.7-3.8(1H,m); 3.95-4.1(1H,m); 4.55-4.6 (1H,m); 4.63(2H,m); 4.75-4.85(1H,m); 5.48(1H,m); 5.0-5.1(1H,m); 5.48(1H,dd,J=6.1,15.6Hz); 5.62(1H,dd,J=7.6,15.6Hz); 6.7-6.8(3H,m)

MASS(EI法,m/.):404(M+)

高分解能マススペクトル

計算値(C<sub>28</sub>H<sub>52</sub>O<sub>4</sub>,M<sup>+</sup>) 404.2199

夹彻值(M<sup>+</sup>)

404.2193

# **実施例 5 0**

(8 R , 9 R , 1 1 8 , 1 2 8 , 1 5 R , 178)
- 1 7 - メナル - 2 0 a - ホモ - 2 , 5 , 6 , 7
- ナトラノル - 4 - オキサ - 4 , 8 - インター m
- フェニレン PGI<sub>2</sub> (220)

(8R,9R,118,128,15R,178)
-17-メナル-20&-ホモ-2,5,6,7
-ナトラノル-4-オキサ-4,8-インターm
-フェニレンPGI2メナルエステル(256場,
0.612mm+4)をメタノール(20 配)に溶かし、この溶液に1規定の水酸化ナトリウム水溶液
(3 m/s,3 mm+4)を加え、窒温で3時間提拌した。反応退合物を浸宿し、残渣に水(15 m/s)を加え、1規定塩酸(3 m/s)にて中和し、酢酸エナル(25 m/s,15 m/s)、2)で抽出した。有機層を

1.4(7H,m); 1.5-1.7(2H,m); 1.9-2.1(1H,m); 2.4-2.55(1H,m); 2.6-2.7(1H,m); 2.8-3.4(3H,m); 3.4-3.5(1H,m); 3.9-4.0(1H,m); 4.2-4.3(1H,m); 4.66(1H,d,J=16.6Hz); 4.73(1H,d,J=16.6Hz); 5.15-5.3(1H,m); 5.5-5.7(2H,m); 6.7-6.85(3H,m)

MASS(EI法、m/·):404(M+)

高分解能マススペクトル

計算値(C<sub>23</sub>H<sub>52</sub>O<sub>4</sub>,M<sup>+</sup>) 404.2199 実測値(M<sup>+</sup>) 404.2224

突施例5 1

(8R,9R,11S,12S,168,178)
- 1 7-メチル-20 a - ホモ-2,5,6,7
- ナトラノル-4-オキサ-4,8-インターm
- フエコレン PGI<sub>2</sub>(221)

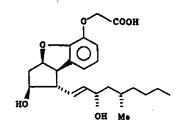
特開昭 62-265279 (213)

合わせて飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後酸和すると242 町の粗結晶が得られた。この粗結晶を酢酸エテル/n-ヘキサンで再結晶すると白色結晶の(8R,9R,11S,12S,15R,17S)-17-メテル-20 m-ホモ-2,5。6,7-テトラノル-4-オキサ-4,8-インダーm-フェニレンPGI<sub>2</sub>(101.7 町,0.252 mmo 4)が41.2 多の収率で得られた。この構造は以下のアータにより確認した。m.p. 106-107 で

旋光度 [α]<sub>n</sub><sup>25</sup>:-82.26\*(ε=0.282,メタノール)

IR(KBr法): 3350,2960,2940,1750, 1700,1620,1590,1490, 1470,1440,1290,1200, 1170,1120,1030,970,860, 760,730cm<sup>-1</sup>

NMR (400MHs, CDC  $\ell_5$ , \$): 0.90 (3H, t, J=6.6Hz); 0.94 (3H, d, J=6.8Hz): 1.1-



221

(8R,9R,118,128,158,173)
-17-メテル-20s-ホモ-2,5,6,7
-テトラノル-4-オキサ-4,8-インターm
-フェニレンPGI2メテルエステル(200場)
(0.478mmeと)をメタノール(20%)に耐かし、この溶液に1規定の水酸化ナトリウム水溶液(3%,3mmeと)を加え、塩温で3時間浸拌した。反応混合物を濃縮し、残渣に水(15%)を加え、1規定塩酸(3%)にて中和し、酢酸エテル(25%,15%×2)で抽出した。有機温を

# 特開昭 62-265279 (214)

合わせて飽和食塩水で洗い、無水碗酸マクネシウムで乾燥後濃和すると197時の租結品が得られた。 この租結品を酢酸エナル/ューヘキサンで再結品すると白色結晶の(8R,9R,11S,12S,15S,17S)-17-メナル-20。
-ホモ-2,5,6,7-テトラノル-4-オキサ-4,8-インターm-フエニレンPGI2(180時,0.446mme4)が93.3多の収率で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。m.p.97-98℃

旋光度(α)25=-71.56 (e=0.204,メタノール)

IR(KBr 法): 3370,2970,2940,2870, 1770,1750,1730,1700, 1620,1590,1490,1470, 1440,1380,1280,1200, 1170,1120,1030,970,950,

730,600,570 cm - 1

NMR(400MHr, CDCL<sub>5</sub>, 3): 0.90(3H, t, J=6.8 Hz): 0.92(3H, d, J=6.3Hz): 1.11.6(9H, m): 2.0-2.1(1H, m):
2.5-2.7(2H, m): 3.51(1H, t,
J=8.5Hz): 3.6-3.9(3H, m): 3.96
(1H, q, J=7.0Hz): 4.2-4.3(1H,
m): 4.65(1H, d, J=16.4Hz):
4.72(1H, d, J=16.4Hz): 5.21
(1H, 44d, J=4.7, 7.3, 8.5Hz):
5.6-5.8(2H, m): 6.7-6.9(3H,
m)

MASS( B I 法, m/•):404( W<sup>+</sup>)

高分解能マススペクトル

計算值 (C<sub>23</sub>E<sub>52</sub>O<sub>6</sub>,M<sup>+</sup>) 404.2199

突刺值(M<sup>+</sup>) 404.2208

### 実施例 5 2

d-2,5,6,7-テトラノル-4-オキサ -4,8-インタ-m-フェニレンPOI。メナル エステル (222) かよびその15-エピ体 (223)

d-15-オキソ-2,5,6,7-テトラノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI。メテルエステル,11-アセタート(750 \*\* 1.74 mmol)をメタノール(50 \*\*) に密かし、この搭称に三塩化セリウム・7水和物(972 \*\* 7,2 \*\* 2.61 mmol)を加えて0 でに冷却し、水業化ホウ柔ナトリウム(50 \*\* 1.32 mmol)を加えた。10分間提押した後に飽和炭酸水業ナ

トリウム水溶液(10×1)を加え、ろ過した。ろ 液を濃縮し、残液を酢酸エテル(30×1×3)で 抽出し、水(30×1)・飽和食塩水(30×1)で 洗い、緑水硫酸ナトリウムで乾燥を緩縮した。

得られた油状物でペンセンで共身した後、アルプン下で無水メタノール(25㎡)に溶かし、ナトリクムメトキシドのメタノール層板(5.22規定・0.08㎡,0.435 mmoと)を加え、終夜機件した。この反応被を即腰で中和し、強縮後水(20㎡)を加え、節酸エチル(30㎡×3)で油出し、粒和食塩水(20㎡)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥透離した。得られた油状物をメルク社コーパーカラム(シリカゲル:酢酸エチル/シクロヘキサン=2/1)で分離精製すると低性留分の d - 15-エピ-2,5,6,7-テエコレンPGI2メテルエステル(239~,0.61mmoと、収率35.25)および高症性の留分の d

# 待開昭62-265279 (215)

- 2 . 5 . 6 . 7 - テトラノル- 4 - オキサー
4 . 8 - インター m - フエニレン PGI<sub>2</sub> メテルエステル(224号,0.57 mmol,収率33.0分)
が得られた。これらの構造は以下のデータにより確認した。

d - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラノル - 4 - オキサ -4 , 8 - インタ - m - フエニレン PGI<sub>2</sub> メテルエ ステル

旋光度 (α) p<sup>20</sup> = +9 0.35 (ε=0.912,メタノール) m.p.: 88.5 - 8 9.0 C

IR(KBr 法): 3600-3200.2970.2940.
2865.1735.1620.1595,
1495.1465.1435.1360.
1310.1290.1270.1245.
1200.1170.1140.1116.
1100.1070.1050.1025.
1015.990.890.865.830.
770.735.730cm<sup>-1</sup>

旋光度 [a] 20 =+69.45 (e=0.838,メタノール)
m.p. : 68.5~69.5℃

IR(KBr法): 3700-3200.2975.2945.2870.
1745.1620.1595.1490.1465.
1440.1380.1350.1305.1285.
1265.1200.1170.1120.1095.
1070.1030.1015.965.916.
895.865.860.800.780.735cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHz, CDCL<sub>3</sub>, d): 090(3H, t, J=68Hz);
1.24-1.50(6H, m); 1.52-1.60(3H, m); 1.80(1H, bs); 2.08(1H, ddd,
J=4.9, 8.3, 13.2Hz); 2.49-2.55
(1H, m); 2.59-2.66(1H, m);
3.56(1H, t, J=8.3Hz); 3.78(1H, s); 3.95-3.96(1H, s); 4.14-4.18
(1H, m); 4.72(2H, s); 5.22(1H,

MASS(EI 法.m/•): 390(M+)

高分解能マススペクトル 計算値 (C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub>, M<sup>+</sup>): 390.2043 突測値 (M<sup>+</sup>) : 390.2045

ddd. J=49,68.8.3Hz); 5.62-5.71

(2H,m); 6.71-6.82(3H,m)

NMR(400MHs.CDCL<sub>3</sub>.8): 0.91(3H.t, J=5.8

Hs); 1.25-1.40(6H,m);

1.47-1.60(2H,m); 1.93(1H.bs); 2.05(1H.ddd.J=4.9.

8.8.140Hs); 2.34(1H.bs);

2.46(1H.q.J=8.3Hs); 2.64

(1H.ddd.J=6.4.7.3.14.0Hs);

3.46(1H.t.J=8.3Hs); 3.79

(1H.s); 3.92-3.94(1H.m),

4.72(2H.s); 5.20(1H.ddd.

J=4.8.7.3.8.3Hs); 5.56-5.67

(2H.m); 6.71-6.79(3H.m)

MASS(EI法.m/.): 390(M+)

高分解記マススペクトル

計算値 (C<sub>2 2</sub>H<sub>50</sub>O<sub>6</sub>, M<sup>+</sup>): 390.2043 実調値 (M<sup>+</sup>) : 390.2074 d-15-エピー2.5,6.7-テトラノルー 4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレンPQI<sub>2</sub>メチルエステル

### **実施例53**

4-2,5,6,7-ナトラノル-4-オキサ -4,8-1ンタ-m-フエニレンPGI<sub>2</sub>(224)

224

d-2,5,6,7-テトラノル-4-オキサ
-4,8-インタ-m-フェニレンPGI<sub>2</sub>メテルエステル(130m),0.33mmeと)をメタノール(30m)に溶かし、1規定の水酸化ナトリウム水溶液(2.6m,2.6mmoと)を加え、室風で3時間撹拌した。この反応混合物に1規定塩酸(2.6m)を加え、機応した。残渣を酢酸エテル(50m)。30m/×2)で抽出し、水(20m/)、均和

特開昭62-265279 (216)

食塩水(20 %)で洗い、無水硼酸ナトリウムで 乾燥後機縮した。得られた油状物を酢酸エチル/ シクロヘキサン(1/1)で再結晶すると白色結晶 の d ~ 2,5,6,7 ~ テトラノルー4 ~ オキサ ~ 4,8 ~ インターカーフエニレンPGI<sub>2</sub>(98 %) 0.26 mmo L,収率795)が得られた。この構 造は以下のデータにより強能した。

旋光度〔α〕2° =+89.33 (c=0.778,メタノール)

m.p.: 1 2 8 - 1 2 8.5 C

IR(KBr 法): 3575,3500,3100,2965,

2935,2870,1760,1735.

1660,1615,1590,1490,

1460,1435,1350,1295,

1240,1205,1105,1075,

1025,990,965,940,920,

895,865,805,795,765,

725,675 cm - 1

NMR(400MHs,CDC48/DM80-44,8):0.91

(8H,m); 1.9 I (1H, ddd, J=5.3, 10.3, 13.2Hz); 2.3 O (1H,q,J=8.8Hz); 2.5 8-2.6 5 (1H,m); 3.3 8 -3.5 8 (3H,m); 3.8 4 (1H,dt, J=5.8,8.8Hz); 4.0 2 (1H,q,J=6.8Hz); 4.2-4.4 (1H,m); 4.6 3 (2H,g); 5.1 0-5.1 6 (1H,m);

(3H, t, J=7.1Hz); 1.25-1.47

5.54(1H, dd, J=6.8, 15.1Hz):

5.61(1H, dd, J=8.8, 15.1Hz);

6.69-6.76(3H,m)

MASS(EI法, m/+):376(M+)

高分解能マススペクトル

計算位 (C21H28O4,M+):376.1886

実測値(M<sup>+</sup>) :376.1907

## 突施例54

d-16,16-ジメナル-2,5,6,7-ナトラノル-4-オキサ-4,8-インターm-フエニレン PGI<sub>2</sub> メナルエステル (225) およびそ の15-エピ体 (226)

d-18.16-ジメチル-15-オキソー2.5,6,7-チトラノル-4-オキサー4.8-インターm-フエニレンPGI2メチルエステル,11-アセタート(528中.1.15 mmol)をメタノール(50 配)に落かし、この務液に三塩化セリウム・7水和物(428中,1.15 mmol)を加えて0℃に冷却し、水気化ホウ気ナトリウム(17中,0.46 mmol)を加えた。10分間提

押した後飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10ms) を加え、ロ過した。ロ液を硬縮し、残渣を酢酸エナル (30ms×3)で抽出し、水 (30ms)、飽和食塩水 (30ms)で洗い、無水碗酸ナトリウムで乾燥後機器した。

得られた油状物をペンセン共沸した後アルコン下で無水メタノール(25 M)に密かし、ナトリウムメトキシドのメタノール密核(5.22 規定, 0.07 M。0.36 mmol)を加え、鈴夜撹拌した。 この反応核を酢酸で中和し、濃縮後水(20 M)を加え、酢酸エチル(30 M×3)で抽出し、迫和食塩水(20 M)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。 得られた油状物をメルクセロペーカラム(シリカゲル:酢酸エテル/シクロヘキサン=2/1)で分離糟裂すると低低性留分の d・15-エピ・16,16-ジメテル-2,5,6,7-テトラノル・4-エキサ・4,8-インタ・m-フエニレンPCI。メテルエステル(153

特開昭 62-265279 (217) 860,840,800,770,735cm 型 · 0.37 mmol · 収率 3 1.8 多 ) および高極性 NMR(400 MHz , CDC4z ,  $\delta$  ) : 0.88(3H,  $\bullet$ ); の留分のは-16,16-ツメナル-2,5,6. 7 - ナトラノル・4 - オキサ - 4 , 8 - インター 0.91 (3H. ·): 0.92-0.93 (3H, m); 1.25-1.31 (6H, m); 1.57 (1H, b=); m - フエニレン PGI2 メテルエステル(149 収。 1.98 (1H, b = ); 2.07 (1H, d d d. 0.3 6 mmol, 収率 3 1.0 %) が得られた。これ らの構造は以下のアータにより確認した。 J=4.9, 8.8, 14.1H s); 2.51(1H, d-16,16-2/fn-2,5,6,7q, 3=7.8Hz); 2.65(1H, d, q, テトラノルー4-オキサー4,8-インターm-J=6.8,14.1H = );3.50(1H, t, フェニレン PGI2 メチルエステル J=7.8 H = ); 3.79 (1H, s); 3.82 -炭光度  $(\alpha)_0^{20} = +96.32^{\circ} (*=1.332, //2/-ル)$ 3.86(1H,m);3.96-4.02(1H. m);4.72(2H,a);5.19-5.24 m-p.: 46.5 - 47.50 IR(KBr 法):3550,3420,3200,2970. (1H,m); 5.65(1H,dd,J=7.3, 2940,2880,1825,1615. 15.1H:);5.69(1H,dd,J=6.3, 1595,1490,1465,1435. 15.1 Hz); 6.72-6.80(311,m) 1390,1365,1325,1300. MASS(EI 法, m/+): 418(M+) 高分解能マススペクトル 1285,1270,1260,1195. 計算值 (C24H54O4,M+) 418.2356 1165,1105,1060,1050, **爽關値 (M<sup>+</sup>)** 4182348 1030,1015,980,955,870. 4-15-エピー16,16-ジメテルー2, 4.8, 8.3, 13.9 H z ); 2.55 (1 H, q, 5,6,7-ナトラノル-4-オキサー4,8-J=7.3H s); 2.63(1H, dt, J=6.8, インターm~フエニレン PGI<sub>2</sub> メチルエステル 13.9Hs);3.51-3.55(1H,m); 旋光度  $(\alpha)^{20} = +61.94$  (a=0.770, メタノール) 3.79 (3H. a); 3.89 (1H. t. J= m.p.: 83-83.5°C 5.4H = ); 3.94 - 4.00(1H,m); IR(KBr 伝 ) :3490,2960,2930,2880, 4.73(2H, s); 5.23(1H.ddd. 2860,1805,1620,1590, J=4.8,6.8,8.9 H = );5.67(1 H,1490,1465,1455,1435, dd, J=7.3, 15.1H:); 5.72(1H, 1390,1375,1360,1325. dd, J=5.4, 15.1Hs); 6.72-1295,1275,1200,1165, 6.83(3H,m) 1115,1105,1085,1075, MASS(EI 法, m/o):418(M+) 1030,1008,980,965,945, 高分解能マススペクトル 870,805,765,740,725cm-1 計算值 (C24H34O4, M+) 418.2356

突施例 5 5

実御値 (M<sup>+</sup>)

4-16,16-シメナル-2,5,6,7-ナトラノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレン PGI<sub>2</sub>(227)

418.2378

NMR (400 MHz , CDC&, 8):0.88(3H, s);

0.90(3H, a); 0.91(3H, t, J=

6.8 H = ); 1.21 - 1.35 (6 H , m); 1.46

(1H,d,J=4.4H:);1.67(1H,d,

J=5.4H = ); 2.09(1H, ddd, J=

# 特開昭62-265279 (218)

3.69(3H,bs); 3.83(1H,d,J=6.8Hx); 3.88-3.94(1H,m); 4.64
(1H,d,J=16.2Hx); 4.71(1H,d,J=16.2Hx); 5.14-5.19(1H,m); 5.59(1H,dd,J=7.8.15.1
Hs); 5.65(1H,dd,J=6.8,15.1
Hx); 6.71-6.77(3H,m)

MASS(EI 法 , m/•): 404(M<sup>+</sup>) 高分解能マススペクトル

> 計算値 (C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>, M<sup>+</sup>) 404.2198 果御値 (M<sup>+</sup>) 404.2174

## **実施例56**

15-シクロペンチル-2,5,6,7,16,
17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ
-4,8-インターm-フエニレンPGI2メチル
エステル(228) およびその15-エピ体(229)

トラノル・4 - オキサ・4 ,8 - インタ・m - フェニレン PGI<sub>2</sub> (85.7 %,0.21 mmol ,収率96.4 %)が得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

焼光度 (α) 20 = +91.48°(e=1.714,メタノール)
IR (複類法): 3700-3200.2960.2930,
2870.1740.1625.1595,
1490.1460.1440.1380,
1290.1240.1195.1165,
1115.1100.1070.1020,
965,955.890.860.835,
790.765.735 cm<sup>-1</sup>

NMR (400 MHz. CDCL<sub>5</sub>.8): 0.86 (3H.e); 0.89 (3H.e); 0.92 (3H.t, J=7.1 Hz); 1.19 - 1.32 (6H.m); 1.97 - 2.03 (1H.m); 2.45 (1H.q, J=8.3 Hz); 2.57 - 2.64 (1H.m); 3.44 (1H.t, J=8.3 Hz); 3.60 -

15-シクロペンチル-15-オキソ-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPOI2メチルエヌテル、11-ペンソアート(1.57g,3.20mmol)をメタノール(50元)に務かし、三塩化セリウム・7水和物(1.19g,3.20mmol)を加えて務かし、氷冷下で撹拌している中に水紫化水ウ累ナトリウム(125.5 m,3.32mmol)を加えて1時間撹拌した。反応混合物に水(10元)を加えて、裕族を留去した後、酢酸エナル(50元)を加え、生じた沈胺をハイ

# 特開昭 62-265279 (219)

フロスーパーセルでろ過した。沈殿を酢酸エチル (50××3)で洗浄し、ついで酢酸エチル層を 飽和食塩水(100ml)で洗い、無水硫酸ナトリ ウムで乾燥後過程すると油状物が得られた。ペン ゼン共務(20××3)し、放圧により乾燥した 後無水メタノール(100ml)に溶かし、ナトリ クムノトキシド( 5.22規定、 0.06 転、 0.313 mmol)を加え、アルゴン下室温で一晩撹拌した。 反応混合物に酢酸(3滴)とジアプメタンのエー テル耐液(2ml)を加え、濃鉛した後水(30ml) を加え、酢酸エチル(30××4)で抽出した。 ついで酢酸エテル層を飽和食塩水(50g)で洗 い、無水碟散ナトリウムで乾燥後波縮すると油状 物が得られた。この油状物をカラムクロマトグラ フィー(シリカゲル、酢酸エチル/シクロヘキサ ンロ4:1)で精製すると、低極性の留分として 15-シクロペンテル-15-エピ-2,5,6, 7,16,17,18,19,20-/+/~-

IB(KBr 法): 3410,3350,2950,2875.

ル・イーオキサーイ , 8 -インターm - フエニレ

1738, 1623, 1595, 1493,

1465,1433,1385,1310,

1280.1245.1203.1175.

1108,1078,1036,1017,
987,965,953,906,865,
821,770,738,706cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHx, CDC45, 8):1.20-1.33(1H,
m),1.34-1.46(1H,m),1.501.88(6H,m),1.92-2.19(3H,
m),2.38-2.60(2H,m),2.602.70(1H,m),3.41-3.48(1H,
m),3.79(3H,s),3.83-3.98
(2H,m),4.72(2H,s),5.155.23(1H,m),5.56-5.67(2H,

MASS(EI 法, m/•):388(M<sup>+</sup>)

高分解能マススペクトル

計算値 (C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub>, M<sup>+</sup>) 388.1885 実剤値 (M<sup>+</sup>) 388.1912 15-シクロペシケル-15-エピ-2,5, 6,7,16,17,18,19,20-ノナノ

m),6.70-6.82(3H,m)

ンPGI<sub>2</sub>メテルエステル
m.p. 105.5~106.5℃(酢酸エテルとシクロヘキサンから再結晶、無色針状結晶)

IR(KBr法):3485.2935.2880,2865,
2825.1701.1618,1595,
1481.1461.1428.1393,
1379.1325.1313.1301,
1281.1263.1261.1200,
1163,1111.1068.1031,
1006.980.945.902.890.
865.829.800.760.732,
722.699,665,807cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHz, CDCL<sub>3</sub>, 8):1.21-1.32(1H,

m).1.35-1.46(1H,m).1.51
1.87(6H,m).1.94-2.12(2H,

m).2.48-2.57(1H,m).2.58
2.67(1H,m).3.48-3.55(1H,

# 特開昭 62-265279 (220)

m), 3.79(3H, s), 3.93-4.01(2H, m), 4.73(2H, s), 5.19-5.26(1H, m), 5.63-5.74(2H, m), 6.72-6.84(3H, m)

MASS(EI 法, m/e): 388(M<sup>+</sup>)

高分辨能マススペクトル

計算值 (C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>,M<sup>+</sup>) 388.18 ?5

実研値(M<sup>+</sup>)

388.1870

#### 突施例57

15-ソクロペンチル-2,5,6,7,16. 17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ -4,8-インターm-フエニレンPGI<sub>2</sub>(230)

## サンから再結晶、無色針状結晶)

IR(KBr 弦): 3475,3300,2950,2870,

1745,1608,1592,1480,

1455,1428,1283,1275,

1220,1200.1158,1110,

1070,1022,980,964,942,

892,857,832,790,760.

730,711cm<sup>-1</sup>

NMR (CDCL<sub>3</sub>, 8): 1.20-1.34(1H,m),1.37-

1.71(6H,m),1.78-1.89(1H,

m),1.91-2.07(2H,m),2.32-

2.42(1H,m),2.60-2.71(1H,

m),2.97-4.18(5H,幅広いm), 4.57(2H,s),5.12-5.21(1H,

m).5.54-5.84(2H,m).6.70-

6.78 (3H,m)

MASS(EI 法, m/+): 374(M+)

高分所能マススペクトル

15-シクロペンチル-2,5,6,7,16, 17,18,19,20-/ナノル-4-オキサ - 4 . 8 - インターm - フエニレン PGI, メチル エステル(118.7号、0.306 mmol)をメタ ノール(20g) に結かし、水酸化ナトリウム水 溶液(1規定、 0.9 2 m2/ , 0.9 1 8 mm o l )を加 え、アルゴン下室傷で一晩機伴した。反応混合物 に塩酸(1歳足、0.92㎡)を加え、メタノール を留去し、水(10g)を加えて、酢酸エテル  $(30 \text{ M} \times 4)$ で抽出した。ついで酢酸エチル層 を飽和食塩水(30%)で洗い、無水硫酸ナトリ りムで乾燥後酸離すると、15- シクロペンチル -2,5,6,7,16,17,18,19, 20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インター ョっフェニレン PGI 2 が単一生成物として 1 1 5.0 9待られた(収率100%)。との構造は以下の データにより確認した。

m.p. 152.5~153℃(アセトンとューヘキ

計算值 (C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>, M<sup>+</sup>) 374.1729

実剛値(M+)

374.1734

## 実施例58

15-シクロペンテル-15-エピ-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インターm-フエニレンPGI<sub>2</sub>(231)

15-シクロペンテル-15-エピ-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI<sub>2</sub>メテルエステル(121.5 申,0.313

特開昭62-265279 (221)

mmol)をメタノール(20㎡)に倍かし、水酸化ナトリウム水溶液(1規定、0.94㎡、0.939 mmol)を加え、アルゴン下室温で一晩撹拌した。反応混合物に塩酸(1規定、0.94㎡)を加え、

がはますれ(30㎡×4)で抽出した。ついて能酸エテル(30㎡×4)で抽出した。ついて能酸エテル層を飽和食塩水(50㎡)で洗い、無水低酸ナトリウムで乾燥後、凝縮すると15-シクロペンテル-15-エピ-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサー4,8-インターm-フエニレンPGI。が単一

m.p. 151~152で(アセトンとn - ヘキサンから再結晶、無色針状結晶)

生成物として117.49得られた(収率100多)。

IR(KBr 法) :3360,2945,1733,1703,

との構造は以下のテータにより確認した。

1615,1588,1482,1455, 1420,1353,1315,1275.

17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ -4,8-インタ-m-フエニレンPGI<sub>2</sub>メナル エステル(232) およびその15-エピ体(233)

15 - シクロヘキシル - 15 - オキソー2.5.6,7,16,17,18,19,20 - ノナノル - 4 - オキサー4.8 - インターローフエニレンPGI2メチルエステル,11 - ベンソアート(1.558、3.07 mmol)をメタノール(50 ml)に咎かし、三切化セリウム・7水和物(1.148、3.07 mmol)を加えて咎かし、- 20 にで投控している中に水業化ホウ柔ナトリ

1189,1162,1120,1102, 1060,1020,992,955,929, 880,850,820,790,775, 737,720,625,600cm<sup>-1</sup>

NMR (CDC L<sub>3</sub>, d): 1.23-1.35(1H,m), 1.381.72(6H,m), 1.74-1.88(1H,m), 1.94-2.08(2H,m), 2.402.49(1H,m), 2.55-2.68(1H,m), 3.20-4.40(5H, 螺広いm),
4.66(2H,m), 5.13-521(1H,m),
5.65-5.78(2H,m), 6.68-6.84
(3H,m)

MASS(EI 法 , m/•):374(M<sup>+</sup>) 高分解能マススペクトル

> 計算値(C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub>。M<sup>+</sup>) 374.1729 実測値(M<sup>+</sup>) 374.1748

# 実施例 5 9

15-2000-422-2.5.6.7.16.

ウム(108.7中、2.87 mmol)を加えて1時 間撓押した。反応混合物に水(10%)を加えて、 潜媒を留去した後、酢酸エテル(50%)を加え、 生じた沈毅をハイフロスーパーセルでろ過した。 その沈殿を酢酸エチル(50x1×3)で洗浄し、 ついて酢酸エナル層を飽和食塩水(100៧)で 洗い、無水流酸ナトリウムで乾燥径の脳才ると油 状物が得られた。ペンセン共沸(20x1×3)に 波圧により乾燥した後、無水メタノール(50%) に潜かし、ナトリクムメトギシド(5.22規定、 0.05 x 3,0.26 1 mmol )を加え、アルゴン下 室温で一晩提拌した。反応混合物に酢酸(0.1 al)、リアソメタンのエーテル器故(10 al)を 加え、設縮した後水(30㎡)を加え、酢酸エチ ル(30以×4)で抽出した。ついて酢酸エテル 層を飽和食塩水(50g)で洗い、無水硫酸ナト リクムで乾燥後微縮すると油状物が得られた。と の曲状物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲ

## 特開昭62-265279 (222)

ル、酢酸エチル/シクロヘキサン=5:1)で分離精製すると低低性の割分として15-ンクロヘキシル-15-エピ-2,5,6,7,16,
17,18,19,20-ノナノル-4-オキサー4,8-インターm-フエニレンPGI2メチルエステル(239.8号,0.596mmol,)及び高磁性の割分として15-シクロヘキシル-2,5,6,7,16,16,15-ンクロヘキシル(207.8号。0.516mmol,)が3-6-2分の収率で待られた。これらの構造は以下のデータにより確認した。15-シクロヘキシル-2,5,6,7,16,

17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ -4,8-インターローフエニレンPGI<sub>2</sub> メチル エステル

m.p. 91~92℃(酢酸エテルとシクロヘキサンから再結晶、無色針状紡品)

計算値(C<sub>25</sub>H<sub>50</sub>O<sub>4</sub>,M<sup>+</sup>) 4022042 突砂値(M<sup>+</sup>) 4022052

15-シクロヘキシル-15-エピ-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-カーフエニレンPG12 メテルエステル

m.p. 1 0 2.5~1 0 3.5 ℃ (酢酸エテルとシクロヘキサンから再結晶、無色針状結晶)

IR(KBr 法):3380,2920,2845,1735,

1615,1590,1482,1456.

1431,1375,1297,1275,

1260.1193.1163.1108.

1092,1060,1018,1003,

963.888.858.827.796.

771.728,656,610cm<sup>-1</sup>

NMR (400MHz , CDC $L_3$  ,  $\delta$  ): 0.94 - 1.90 (13H,

m),2.04-2.13(1H,m),

2.50-2.67 (2H,m), 3.48-3.56

IR(KBr法):3360,2920,2860,1769,

1732,1609,1587,1483,

1459,1434,1364,1293,

1236,1196,1178,1113,

1103,1066,1027,1007,

981.975.950.920.908.

890,860,827,806,783.758.

722,700,680,608cm-1

NMR(400 MHz , CDC $L_3$  ,  $\delta$  ): 0.93 - 1.97 (12H,

m),2.00-2.10(1H,m),2.34-

2.42(1H,m),2.43-2.51(1H,

m),260-269(1H,m),3.44-

3.51(1H,m),3.79(3H.e),

3.80-3.98(2H.m),4.72(2H.

s),5.15-5.24(1H,m),5.55-

5.6 6 (2H,m), 6.70-6.83(3H,m)

MASS(EI 法 , m/•):402(M+)

高分解能マススペクトル

(1H.m), 3.79(3H.s), 3.87-

4.01(2H,m),4.72(2H, m),

5.19-5.27 (1H, m), 5.61-5.71

(2H.m).6.70-6.85(3H.m)

MASS(EI 法, m/+): 402(M+)

高分解能マススペクトル

計算值(C25H30O6,M+) 402.2042

突測値(M<sup>+</sup>)

402.2051

#### 突施例60

15-シクロヘキシル-2,5,6,7,16,

17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ

- 4 , 8 - インチーm - フエニレン PGI z(234)

### 特開昭62-265279 (223)

15-200~+2~-2,5,6,7,16. 17,18,19,20-/ナ/ル-4-オヤサ - 4 . 8 - インターm - フエニレン PGI。メチル エステル(119.1 号 . 0.2 9 6 mmol)を メタ ノール(20g)に落かし、水酸化ナトリウム水 唇衣(1 規定、0.89 al, 0.888 mmol)を加 え、アルゴン下室礁で一晩提拌した。反応迄合物 に塩酸( 1 規定、 0.8 g ml)を加え、メタノール を留去し、水(10㎡)を加えて酢酸エテル(30 M×4)で抽出した。ついで酢酸エテル層を飲和 食塩水(50%)で洗い、無水硫酸ナトリウムで 乾燥袋、強縮すると15-シクロヘキシル-2. 5,6,7,16,17,18,19,20-/ ナノル・4 - オキサ・4 . 8 - インタ・m - フェ ニレン POI, が単一生成物として105.3 9得ら れた(収率91.65)。この構造は以下のアーク により確認した。

m.p. 138~139℃(アセトンとn-ヘキサンから

再結晶、無色針状結晶)

IR(KBr 法): 3380.2925.2860.1755. 1740.1612.1595,1483. 1450.1433.1305.1278.

1253,1201,1161,1110.

1068.1027.1001.969.939.

917,891.857,829.792.

782.729.711cm-1

NMR(400MHz.CDCZ3+ CD3SCD3,8):

0.9 2 - 1.47 (5H.m). 1.63 - 1.82

(5H,m), 1.88-1.97 (IH,m).

1.97 - 2.07 (1H.m).2.34 - 2.43

(1H,m), 2.62-2.71(1H,m),

3.10-4.00(5H, 幅広いm), 4.67

(2H. \*), 5.13 - 5.22(1H, m),

5.5 3 - 5.6 3 ( 2 H . m ) . 6.7 1 - 6.8 4

(3H.m)

MASS(EI法, m/.):388(M+)

**必分解能マススペクトル** 

計算值(C22H28O4, M+) 388.1886

突剛値(M<sup>+</sup>) 388.1911

(以下余白)

夹施例 6 1

15-ソクロヘキンル-15-エピ-2,5.
6,7,16,17,18,19,20-ノナノ
ル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエエレ

> PGI 2 (235)

235

15-シクロヘキシル-15-エピ-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インターm-フエニレンPGI<sub>2</sub> メテルエステル(1246号,0.310mmeL)をメタノール(20N)に唇かし、水酸化ナトリウム水溶液(1規定、0.93nL、0.929

特開昭 62-265279 (224)

980,957,929,884,849, 819,789,774,732,719, 624 cm<sup>-1</sup>

NMR ( 4 0 0 MHz , CDC $L_3$  + CD $_3$  SCD $_3$  ,  $\delta$  ) :

0.9 4 - 1.3 5 (5 H, m), 1.3 8 - 1.4 9
(1 H, m), 1.6 3 - 1.8 2 (4 H, m),
1.8 3 - 1.9 2 (1 H, m), 2.0 1 - 2.1 0
(1 H, m), 2.4 7 - 2.5 4 (1 H, m),
2.5 7 - 2.6 6 (1 H, m), 2.8 0 - 3.8 5
(3 H, 确広いm), 3.8 5 - 3.9 7 (2 H,
m), 4.6 3 - 4.7 3 (2 H, m), 5.1 7 5.2 3 (1 H, m), 5.6 3 - 5.7 4 (2 H,
m), 6.7 0 - 6.8 6 (3 H, m)

MASS(EI法, m/·):388(M<sup>+</sup>)

高分解能マススペクトル

計算值(C22H28O4,M<sup>+</sup>) 388.18,86

夹两位(M<sup>+</sup>) 388.1881

mmo ん)を加え、アルゴン下室屋で一晩攪拌した。 反応混合物に塩酸(1規定、0.93 ml)を加えて が 銀エテル(30 ml×4)で抽出した。 ついて即 銀エテル 層を 逸和 食塩水(50 ml)で洗い、 無水 硫酸ナトリウムで乾燥後、 緩却すると15-シクロへキシル-15-エピ-2,5。6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オギサー4,8-インターローフエニレン PGI2 が単一 生成物として105.3 呼付られた(収率87.4 手)。 との 構造は以下のデータにより 確認した。

m·p. 170℃ (アセトンと a - ヘキサンか 5 再 結晶、無色針状結晶)

IR(KBr 法): 3350,2915,2845,1734, 1704,1614,1589,1482, 1464,1454,1419,1354, 1317,1275,1190,1181, 1116,1060,1016,996,

## 実施例 6 2

16-シクロペンチル-2,5,6,7,17、
18,19,20-オクタノル-4-オキサ-4。
8-インターローフエニレンPGI<sub>2</sub> メテルエステル (236)及びその15-エピ体 (237)

16-シクロペンチル-15-オキゾ-2,5.6,7,17,18,19,20-オクタノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレン PGI<sub>2</sub> メチルエステル、11-ペンソアート (1.82179,3.61mmol)をメタノール (5044) に溶かし、三塩化セリウム・7水和物 (1.359,3.61mmol)を加えて溶かし、氷

冷下提拌している中に水素化ホウ素ナトリウム (54.58,1.44 mmet)を加えて30分間提 拌した。反応混合物に水(10㎡)を加え、機額 した後水(10㎡)を加えて酢酸エテル(50㎡ ×3)で抽出した。有低層を合わせて水(100㎡)、熱水低酸 ナトリウムで乾燥し、機種すると1.318の油状 物が得られた。

次にこの油状物を無水メタノール(40 al)に 剤かし、5.22規定のナトリウムメトキシド(50 μl., 0.28 mmel)を加え、アルゴン気流下量温 で一晩提供した。

反応協合物に酢酸(0.1 M)を加え、機稲した 後水(30 M)を加え、酢酸エテル(30 M×3) で抽出した。有機層をあわせて水(60 M)、 和食塩水(60 M)で洗浄し、無水硫酸ナトリウ ムで乾燥した後値稲すると1.218の値状物が得 られた。この値状物をカラムクロマトグラフィー

## 特開昭62-265279 (225)

( ソリカゲル:酢酸エチル/シクロヘキサンコ 6/1)で精製すると、初めに低極性の16-ジ クロペンテルー15~エピー2,5,6,7, 17,18,19,20-オクタノル・4-オキ サー4,8-インターm-フエニレン-PQI,メ ナルエステル ( 4 3 5 mg , 1.0 8 mmol ) が 30.0 **多の収率で待られ、続いて高値性の16-シクロ** ペンナルー2,5,6,7,17,18,19, 20-10111-4-11-4-4-8-4-8 - m - フエニレン PGI。 メチルエステル ( 407.8 19.1.01 mmoと)が28.1 多の収率で得られた。 これらの構造は以下のデータにより確認した。 16-9004272-2,5,6,7,17. 18,19,20-オクタノル-4-オキサー4. 8 - インターm - フエニレン PGI<sub>2</sub> メチルエスナ m.p. 105.0~106.0℃(酢酸エテルより再 およ)

MASS(EI法, m/e):402(M<sup>+</sup>)

**高分解能マススペクトル:** 

計算値 (C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>,M<sup>+</sup>) 4022042 実態値 (M<sup>+</sup>) 4022065 16-シクロペンテル-15-エピ-2,5,6,7,17,18,19,20-オクタノル~ 4-オキサ-4,8-インターローフエニレン PGI<sub>2</sub> メテルエステル

m.p. 7 2.5~ 7 4.0 C (酢酸エテル/ a - ヘキ サン= 1 / 2 より再結晶)

 $NMR(400MHs, CDCL_5, \delta)$  : 1.05 - 1.20(2H, m),

555 cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHz, CDCL<sub>5</sub>, 8): 1.03-1.30(2H, m),
1.45-1.76(8H, m), 1.76-1.95
(3H, m), 2.03-2.15(1H, m),
2.42-2.55(1H, m), 2.58-2.69
(1H, m), 3.45-3.54(1H, m),
3.79(3H, z), 3.92-4.00(1H,
m), 4.09-4.22(1H, m), 4.72
(2H, e), 5.15-6.29(1H, m),
5.60-5.75(2H, m), 6.70-6.90

1.45-1.71(8H.m),1.75-1.96
(3H,m),2.05-2.15(1H,m),
2.48-2.57(1H,m),2.57-2.67
(1H,m),3.48-3.56(1H,m),
3.79(3H,\*),3.94-4.03(1H,m),4.16-4.23(1H,噁広い\*\*),
4.73(2H,\*),5.18-5.28(1H,m),5.65-5.75(2H,m),6.70-6.85(3H,m)

MASS(EI法, m/e):402(M+)

高分解能マススペクトル

計算値 (C<sub>2.5</sub>H<sub>5.0</sub>O<sub>6</sub>,M<sup>+</sup>) 4 0 2.2 0 4 2 突側値 (M<sup>+</sup>) 4 0 2.2 0 5 6

#### 実施例 6 3

 $\frac{18 - \nu \rho \, \text{n} \, \text{d} \, \nu + \nu - 2 \, , \, 5 \, , \, 6 \, , \, 7 \, , \, 17 \, ,}{18 \, , \, 19 \, , \, 20 \, - \, d \, \rho \, d \, / \, \nu - 4 \, - \, d + \tau + \tau - 4 \, ,}$ 

# 特開昭62-265279 (226)

16-シクロペンテル-2.5.6.7.17.

18,19,20-オクタノル-4-オギサ-4.

8-インターm-フエニレンPGI2 メテルエステル(199.6号,0.496 mmet)をメタノール
(20 ml)に溶かし、1規定の水酸化ナトリウム水溶液(1.5 ml,1.5 mmet)を加え、アルゴン
気流下室温で一晩浸溶した。反応温合物に1規定
塩酸(1.5 ml,1.5 mmet)を加え、さらに水
(30 ml)を加えて酢酸エテル(30 ml×3)で
油出した。有吸層をあわせて水(50 ml)、始和
食塩水(50 ml)で沈い、無水碗像ナトリウムで
乾燥した後週離すると16-シクロペンテル-2。

3.37-3.47(1H,m), 3.55-4.05
(2H,m), 4.05-4.16(1H,m),
4.66(2H,s), 5.13-5.20(1H,
m), 5.55-5.88(2H,m), 6.666.78(3H,m)

MASS (EI法, m/+);388(M<sup>+</sup>)

高分解能マススペクトル

計算键(C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub>,M<sup>+</sup>) 388.1885

突砌值(M<sup>+</sup>)

388.1891

## 実施例64

16-ソクロヘキンル・2.5,6,7,17,
18,19,20-オクタノル・4・オキサ・4,
8-インタ・m・フエニレン PGI<sub>2</sub> メナルエステル (239) 及びその15-エピ体 (240)

5.6.7.17.18.19.20-オクタノル-4-オキサ-4.8-インターローフエニレンPGI<sub>2</sub> (184.0 PM, 0.474 mmole)が単一生成物として定量的に得られた。この構造は以下のアータにより確認した。

m.p. 156.0~157.0℃(THF/a~ヘキサン = 1/2より再結晶)

IB(KBr法) : 3380.2940,2860,1760, 1740,1613.1585.1484, 1430.1280.1200,1160, 1112.1080.1025,980, 960.938,885,855,820, 785,760,728cm<sup>-1</sup>

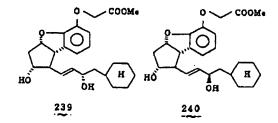
NMR(400MHs,CDCL<sub>3</sub>, 8): 1.08-1.22(2H,m).

1.47-1.71(6H,m),1.75-1.95

(1H,m),1.95-2.06(1H,m),

2.31-2.42(1H,m),2.60-2.62

(1H,m),2.62-2.73(1H,m),



16-シクロへキシル-15-オキリ-2,5,6,7,17,18,19,20-オクタノルー4-オキサー4,8-インターm-フェニレン
PGI2メテルエステル・11-ペングアート
(1.58178,3.05mmol)をメタノール
(50ml)に溶かし、三塩化セリウム・7水和物
(1.148,3.05mmol)を加えて溶かし、氷冷下提件している中に水果化ホウ無ナトリウム
(34.7m,0.92mmol)を加えて10分間提
けした。反応場合物に水(10ml)を加えて10分間提
した後水(10ml)を加えて酢酸エチル(50ml)
となる力で放出した。有機増をあわせて水(100

# 特開昭62-265279 (227)

ad)、始和食塩水(100ml)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮すると1.54gの油状物が得られた。

次にこの値状物を無水メタノール(40 ml)に 溶かし、5.22規定のナトリウムメトキシド(54 ml, 0.28 mmol)を加え、アルゴン気源下窒 風で一晩浸拌した。反応混合物に酢酸(0.1 ml) を加え、機能した後水(30 ml)を加え、酢酸エナル(30 ml×3)で抽出した。有機磨をあわせ で水(60 ml)、塩和食塩水(60 ml)で洗い、 網水保酸ナトリウムで乾燥した後機能すると1.15 gの油状物が得られた。との油状物をカラムタロ マトグラフィー(シリカゲル:酢酸エナル/シクロへキサン=6/1)で精製すると、初めに低低性 の16-シクロへキシル-15-エピー2,5,6,7,17,18,19,20-オクタノル-4-オキサー4,8-インターm-フエコレン PGI2メナルエステル(456.2m,1.10mmol) が3 5.9 多の収率で得られ、次いで高値性の1 6 - シクロヘキンル - 2 , 5 , 6 , 7 , 1 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - オクタノル - 4 - オキサ - 4 , 8 - インターm - フエニレン PGI<sub>2</sub> メテルエステル (5 0 1.4 刷 , 1.2 1 mmo c ) が3 9.5 多の収率 で得られた。これらの構造は以下のアータにより 確認した。

16-29ロヘキシル-2,5,6,7,17, 18,19,20~オクタノル-4-オキサ-4. 8-インタ-m-フエエレンPGI<sub>2</sub> メテルエステ

m·p· 1 2 2.5 ~ 1 2 3.0 ℃ (アセトン/ n - へ キサン= 3/1より再結晶)

IR(KBr 法): 3400,2920,2850,1762.
1735,1620,1590,1490,
1460,1432,1280,1260,
1240,1198,1110,1023.

605,520 cm 1

NMR(400MHz.CDC $\ell_5.\delta$ ): 0.88-1.04(2H,m),

1.11-1.32(3H,m),1.32-1.56 (3H,m),1.62-1.83(6H,m), 2.02-2.10(1H,m),2.10-2.25 (1H,幅広い。),2.43-2.52(1H,m),2.61-2.70(1H,m),3.44-3.50(1H,m),3.79(3H,s), 3.91-4.00(1H,幅広い。), 4.21-4.29(1H,幅広い。), 4.21-4.29(1H,幅広い。), 5.57-5.70(2H,m),6.73-6.82

MASS(EI法, m/·):418(M<sup>+</sup>)

高分解能マススペクトル:

計算值(C<sub>24</sub>H<sub>52</sub>O<sub>4</sub>.M<sup>+</sup>) 416.2199

実确値(M<sup>+</sup>) 416.2183

16-シタロへキシル-15-エピ-2,5,6,7,17,18,19,20-オタタノル-4-オキサ-4,8-インターm-フエニレン
PGI<sub>2</sub> メナルエステル
n.p. 78.5~81.0℃(アセトン/a-ヘキサン=1/2より再結晶)

NMR(400MHx,CDCL<sub>3</sub>, d) : 0.88-1.04(2H,m), 1.10-1.32(3H,m), 1.32-1.55 (4H,m), 1.82-1.84(6H,m), 2.40-2.51(1H,m), 2.51-2.59 (1H,m), 2.60-2.68(1H,m),

特開昭62-265279 (228)

3.50-3.56(1H,m),3.79(3H,o),3.94-4.02(1H,m),4.24-4.31(1H,幅広いま),4.72(2H,s),5.20-5.27(1H,m),5.63-5.75(2H,m),6.72-6.86(3H,m)

MASS (EI法, m/·):416 (M<sup>+</sup>)

高分解能マススペクトル

計算值(C<sub>24</sub>H<sub>52</sub>O<sub>6</sub>,M<sup>+</sup>) 416.2199 奨碼値(M<sup>+</sup>) 416.2186 (以下余白)

て酢酸エチル(30 m8×3)で抽出した。有機層をあわせて水(50 m8)、 ぬ和食塩水(50 m8)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後濃剤すると16-シクロヘキシル-2,5,6,7,17,18,19,20-オクタノル-4-オキサ-4,8-インターm-フェニレンPGI2(244.2 呼,0.61 mmo L)が定量的に単一生成物として得られた。この構造は以下のデータにより確認した。m-p-162.0~163.0で(酢酸エチル/α-ヘキサンニ 3/1より再結晶)

 **奥施例 6 5** 

16-シクロヘキシル-2,5,6,7,17, 18,19,20-オクタノル-4-オキサー 4,8-インタ-m-フエニレンPGI<sub>2</sub>(241)

241

16-シクロヘキシル-2,5,6,7,17.
18,19,20-オクタノル-4-オキサー
4,8-インターm-フエニレンPGI2 メテルエステル(253.0 与,0.61 mmeL)をメタノール
(20 M) に潜かし、1 規定の水酸化ナトリウム水溶液(1.8 M,1.8 mmoL) を加え、アルピン気
液下室酸で一晩損拌した。反応混合物に1 規定塩酸(1.8 M) を加え、36 K水(30 M) を加え

(2H, m), 1.52 - 1.88 (5H, m),
1.96 - 2.06 (1H, m), 2.31 - 2.40
(1H, m), 2.62 - 2.70 (1H, m),
3.20 - 3.60 (3H, m), 3.78 - 3.91
(1H, m), 4.15 - 4.23 (1H, m),
4.67 (2H, a), 5.12 - 5.20 (1H,
m), 5.51 - 5.65 (2H, m), 6.70 6.78 (3H, m)

MASS(EI 法, m/+):402(M+)

高分解能マススペクトル

計算値(C<sub>2.5</sub>H<sub>5.0</sub>O<sub>4</sub>, M<sup>+</sup>) 402.2042 実測値(M<sup>+</sup>) 402.2021

実施例66

17-シクロヘキシル-2,5,6,7,18, 19,20-ヘアタノル-4-オキサ-4,8-インタ-ローフエニレンPGI<sub>2</sub> メテルエステル (242) およびその15-エピ体 (243)

# 特開昭 62-265279 (229)

17・シクロヘキシル-15・オキソ-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノル-4・オキサ-4,8-インターm-フエニレンPGI2メテルエステル、11・ペンソアート(20237g,380mme4)をメタノール(50x4)に割かし、三塩化セリウム・7水和物(1.4158g,3.80mme4)を加えて静かし、一10でで提供している中へ水業化ホウ栗ナトリウム(48.0%,1.14mme4)を加えて、10分間提供した後水(50x4)を加え、10分間提供した。反応混合物を機構し、残造を酢像エテル(40x4x3)で抽出した。有核層を合わせて水(100x4)、 総和食塩水(100

m - フエコレンPGI2 メチルエステル(613.29).
1.43 mmol)が38 多の収率で得られた。これを
能設エテル/シクロヘキサン(1:1)から再結
晶すると無色針状晶が得られた。続いて高徳性の
留分から17 - シクロヘキシル - 2,5,6,7,
18,19,20 - ヘプタノル・4 - オキサ・4.
8 - インターm - フェニレンPGI2 メチルエステ
ル(557.3 写,1.30 mmol)が34 多の収率で
符られた。これを酢酸エテル/シクロヘキサン
(1:1)から将結晶すると無色針状晶が符られ
た。これらの構造は以下のデータより強能した。
17 - シクロヘキシル・2,5,6,7,18,
19,20 - ヘプタノル・4 - オキサ・4、8・
インターm - フェニレンPGI2メテルエステル
m.p. 99~100℃

IR(KBr 法):3425.2910,2850.1739. 1603,1582,1482,1451. 1428,1402,1367,1335. は)で洗い、無水飲飲ナトリウム(35g)で乾燥した袋機縮すると20312gの油状物が得られた。

次にとの袖状物をペンセン(10ml×2)で共 沸乾燥した後、無水メタノール(15ml)を加え て静かし、5.22規定のナトリウムメトキシド (0.07ml,0.38mmoL)を加え、アルゴン気度 下重型で一支機拌した。反応混合物に酢酸(0.1ml) を加え、機器した後、残液に水(15ml)を加え て酢酸エナル(15ml×3)で抽出した。有機層 を合わせて水(50ml)、顕和食塩水(50ml) で洗い、無水低酸ナトリウム(30g)で乾燥し た侵機翻すると1.9191gの油状物が得られた。

との他状物をカラムクロマトグラフイー(シリカゲル;酢酸エチル/シクロヘギサン、3:1)
で精製すると、始めに低極性の17-シクロヘギンル-15-エピ-2,5,6,7,18,19,20-ヘブタノル-4-オギサ-4,8-インタ-

1300.1274.1260.1240. 1190.1172.1105.1023. 1001.971.886.864.840. 825.803.764.727.616. 608cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHs.CDCL<sub>3</sub>, 8): 0.84-0.95(2H, m),
1.11-1.35(6H, m), 1.48-1.76
(7H, m), 1.76-1.81(1H, 概広い。), 2.01-2.09(1H, m), 2.082.13(1H, 概広い。), 2.44-2.52
(1H, m), 2.62-2.68(1H, m),
3.47(1H, t, J=8.3Hz), 3.79
(3H, a), 3.92-3.99(1H, m),
4.06-4.13(1H, m), 4.73(2H,
a), 5.16-5.23(1H, m), 5.585.68(2H, m), 6.73-6.83(3H, m)

MASS(EI法, m/o): 430(M+)

# 特開昭62-265279 (230)

高分解能マススペクトル

計算值 (C<sub>25</sub>H<sub>54</sub>O<sub>4</sub>, M<sup>+</sup>) 430.2355

與測值 (M<sup>+</sup>) 430.2340

17-シクロヘキシル・15-エピ・2,5,6,

7 . 1 8 , 1 9 . 2 0 - ペンタノル - 4 - オギサ

- 4 . 8 - インタ - m - フエニレン PGI<sub>2</sub> メチル

エステル

m.p. 104.5~105C

IR(KBr法): 3300,2905,2850,1740,

1618,1580,1481,1452.

1443,1345,1310,1292,

1271.1202.1181.1162.

1109,1072,1023,998.

965,943,882,863,844,825,

783.760.724,660cm 1

NMR(400MHz,CDC45,8): 0.83-0.94(2H,m),

1.1 1 - 1.3 7 (6H, m), 1.5 2 - 1.78

(9H.m), 2.04-2.11(1H,m),

2.50 - 2.55(1H, m), 2.60 - 2.68
(1H, m), 3.52(1H, t, J=8.3
Ha), 3.79(3H, a), 3.95 - 4.01(1H, m), 4.11 - 4.16(1H, m), 4.73
(2H, a), 5.20 - 5.25(1H, m),
5.62 - 5.72(2H, m), 6.72 - 6.84

4 3 0.2 3 2 7

MASS(EI法,m/\*):430(M<sup>+</sup>)

(3H,m)

高分解能マススペクトル

計算値 (C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>,M<sup>+</sup>) 430.2355

**実脚催 (M<sup>+</sup>)** 

実施例 6 7

17-シクロヘキシル・2,5,6,7,18.

19,20-ヘアタノル・4・オキサ・4.8-

インターm - フエニレン PGI<sub>2</sub> (244)

244

17-シクロヘキシル-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノル-4-オキサ-4.8-インタ-m-フエエレンPGI2メチルエステル (221.2町,0.51mmol)をメタノール(10 ml) に啓かし、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.54ml,1.54mmol)を加え、アルゴン気流下量温で一夜攪拌した。反応混合物に1規定塩酸 (1.7ml)を加え、さらに水(15ml)を加えて、酢酸エチル(15ml×3)で抽出した。有铵層を合わせて水(50ml)、飽和食塩水(50ml)で洗い、無水碗酸ナトリウム(25g)で乾燥した 検助和すると、17-シクロヘキシル-2,5,

6 . 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - ヘアタノル-4-オ キサ-4 , 8 - インターm - フェニレン PGI<sub>2</sub> (211.9 99 , 0.5 1 mmo L)が単一生成物として 定量的に得られた。これを THF/シクロヘキサン (3:2)から再結晶すると紙色針状晶が得られ た。この構造は、以下のデータより確認した。

IR(KBr法):3400(3700-2250),2910,

m.p. 158~159°C

2840.1742.1611.1585.

1482,1452,1433,1292,

1258.1202,1168,1121.

1022,960,940.883,855,

823.788.760.721cm<sup>-1</sup>

NMR (400MHz, CDCL3, 8):0.84 - 0.95(2H, m),

1.10 - 1.35 (6 H , m) , 1.42 - 1.77

(7H.m), 1.97-2.05(1H.m),

2.3 2 - 2.4 0 (1 H , m) , 2.5 9 - 2.68

(IH.m), 3.39-3.44(1H.m),

# 特開昭62-265279 (231)

3.8 2 - 3.9 9 (1 H · m) , 4.0 2 - 4.0 8 (1 H · m) , 5.1 3 - 5.1 8 (1 H · m) , 5.5 6 - 5.6 4 (2 H · m) , 6.7 3 - 6.7 6 (3 H · m)

MASS(EI法.m/e):416(M<sup>+</sup>)

高分解能マススペクトル

計算值 (C24H52O4,M+) 416.2198

突削値 (M<sup>+</sup>)

416.2175

## 契始例68

17-シクロヘキシル-15-エピ-2,5.
6,7,18,19,20-ヘプタノル-4-オ
ササ-4,8-インタ-m-フエニレンPOI2(245)

下のアータより砂路した。

m.p. 1 4 2 - 1 4 3.5 C

IR(KBr法): 3400(3700-2200),2910,

2850,1735,1703,1610,

1596,1482,1452,1421.

1285,1195,1163,1148,

1063.1021.996.959.883.

852,796,778,733cm<sup>-1</sup>

NMR (400 MHz, CDC $L_3$ ,  $\delta$ ): 0.83 - 0.95 (2H, m),

1.08 - 1.39 (6H, m), 1.50 - 1.77

(7H,m), 2.01-2.10(1H.m).

2.4 3 - 2.4 9 ( 1 H . m ) . 2.5 7 - 2.6 7

(1H,m),20-4.0(3H,构広い。),

3.48 (1 H. t. J=8.3 Hz), 3.90-

3.97 (1 H, m), 4.06-4.12 (1 H,

m),4.67(2H, 1),5.17-5.22

(1H,m),5.63-5.74(2H,m),

6.70 - 6.85 (3H.m)

17-200~422-15-22-2,5. 6 , 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - ヘアタノル - 4 - オ ササー4 , 8 - インターm - フエニレン PGI<sub>2</sub> メ テルエステル(226.4号 , 0.5 3 mmol)をメタ ノール(1046)に耐かし、1規定水酸化ナトリ ウム水溶液(1.58 Ml, 1.58 mmo L)を加え、ア ルゴン気流下室盛で一夜撹拌した。反応温合物に 1 規定塩敏(1.7 叫)を加え、さらに水(15 叫) を加えて、酢酸エテル(15×××3)で抽出した。 有依備を合わせて水(50%)、超和食塩水(50 a4)で沈い、無水候酸ナトリウム(25g)であ 染した後微線すると、17-シクロへキシル-15-16-2,5,6,7,18,19,20 - ヘプタノル・4 - オキサ・4 , B - インタ・ m - フェニレン PGI<sub>2</sub>(204.8 町 , 0.49 mmol) が単一生成物として93%の収率で得られた。と れをアセトン/シクロへキサン(2:1)から再 結晶すると無色針状晶が得られた。との構造は以

MASS(EI法, m/.):416(M+)

高分解能マススペクトル

計算額 (C24H52O4,M+) . 416.2198

実測値 (M<sup>+</sup>)

416.2206

# 夹施例69

16-シクロヘキシル-16-メナル-2.5. 6,7,18,19,20-ヘプタノル-4-オ キサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI<sub>2</sub>メ ナルエステル(246)およびその15-エピ体(247)

1 6 - シクロヘキシル - 1 6 - メチル - 1 5 -オキソ - 2 , 5 , 6 , 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - ヘ プタノル - 4 - オキサ - 4 , 8 - インタ - m - フ

# 特開昭62-265279 (232)

エニレン PGI2 タチルエステル、11-Tセタート(1.58148、3.35 mmol)をメタノール(70 ml) にとかし、三塩化セリウム・7水和物(1.248 g、3.35 mmol)を加えて静かし、氷冷下液神している中へ水柔化ホウ葉ナトリウム(84.4 mg、2.02 mmol)を加えて、30分間操神した後、魁和皮酸水和ナトリウム水常放(30 ml)を加え、10分間操神した。反応協合物をセライトを用いて吸引ろ適し、酢酸エチル(200ml)で洗い、ろ限を機稲した後、烈波を酢酸エチル(30 ml×3)で抽出した。存給層を合わせて水(100 ml)、別和食塩水(100 ml)で洗い、無水低酸ナトリウム(30 g)で乾燥した後漁稲すると、1.5321・9の袖状物が得られた。

次化との油状物をペンセン(10 M/×2)で共 滞乾燥した後、無水メタノール(20 M/)を加え て添かし、5.22 規定のナトリウムメトキッド (0.03 M/)、0.17 mmod/を加え、アルゴン気流

20 - ヘアタノル・4 - オ中サ・4 .8 - インタ - m - フエニレン PGI<sub>2</sub> メテルエステル (563.8 吗,1.31 mmol)が39%の収率で得られた。これをThF/n - ヘマサン (1:1)から丹和晶すると無色針状晶が得られた。これらの構造は以下のデータより複彩した。

16-シクロヘキシル-16-メチル-2.5.6.7.18.19.20-ヘアダノル-4-オ
サナ-4.8-インタ-m-フエニレン PGI<sub>2</sub>メテ
ルエステル

m·p· 1 3 2 - 1 3 3 °C

1R(KBr性):3350.2920,2850,1760,
1613,1588,1481,1460,
1404,1368,1290,1218,
1199,1181,1160,1119,
1075,1025,1005,990,
973,942,891,860,830,780,
758,721,680,640,603cm<sup>-1</sup>

下盤選で3時間挽拝した。反応混合物に酢酸(0.05 al)を加え、鉄綿した後装造に水(15 ml)を加えて、酢酸エチル(15 ml×3)で抽出した。有 被層を合わせて水(50 ml)、銭和食塩水(50 ml)で洗い、無水硫酸ナトリウム(208)で乾燥した後微離すると、1.49188の油状物が待られた。

この油状物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル;酢酸エナル/シクロへキサン、1:1)によつて精製すると、始めに低極性の16-シクロペキシル-15-エピー2,5、6、7、18、19、20-ペプタノル-4-オキサー4、8-インダーm-フエニレンPGI2メナルエステル(454.7%、105 mmol)が31 チの収率で得られた。これをTHP/ローペキサン(2:3)から再結晶すると無色針状晶が得られた。状いて高極性の留分から16-シクロペキシル-16-メチル-2,5、6、7、18、19、

NMR (400 MHs. CDCL<sub>3</sub>, d): 0.78 (3H, s), 0.87 (3H, s), 0.93 - 1.38 (7H, m), 1.4 - 1.88 (5H, m), 2.04 - 2.11 (1H, m), 2.47 - 2.54 (1H, m), 2.61 - 2.68 (1H, m), 3.49 (1H, t, J=8.3Hs), 3.79 (3H, s), 3.92 - 3.99 (1H, m), 4.09 (1H, d, J=6.84Hs), 4.73 (2H, s), 5.18 - 5.26 (1H, m), 5.63 - 5.80 (2H, m), 6.71 - 6.86 (3H, m)

MASS(EI法, m/e): 444(M<sup>+</sup>) 高分解能マススペクトル

計算値(C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>O<sub>6</sub>.M<sup>+</sup>) 444.2512 実制値(M<sup>+</sup>) 444.2519 16-シクロヘキシル・16-メナル・15-エ ピ・2,5,6,7,18,19,20-ヘデタ ノル・4-オキサ・4,8-インタ・m・フエニ レンPGI<sub>2</sub>メテルエステル

## 特開昭62-265279 (233)

m.p. 111-112.5 C

IR(KBr注):3380,2980,2925,2856,
1761,1609,1591,1488,
1462,1342,1310,1294,
1243,1215,1190,1178,
1161,1119,1088,1068,
1048,997,964,952,892,
864,790,760,723,680,

NMR (400 MHz, CDC 2<sub>3</sub>, 3): 0.77(3H, s), 0.88 (3H, s), 0.93-1.38(7H, m), 1.4-1.7(2H, 株成い。), 1.61-1.83(4H, m), 2.07-2.14(1H, m), 2.53-2.67(2H, m), 3.53 (1H, t, J=8.3Hs), 3.79(3H, s), 3.94-4.00(1H, m), 4.11 (1H, d, J=5.8CHs), 4.73(2H, s), 5.22-5.28(1H, m), 5.65-

キサー4 ,8 -インターm・フエエレン PGI<sub>2</sub> メ ナルエステル(224号 , 0.5 2 mmoL)をメタ ノール(20g)に脅かし、1規定水敏化 ナトリウム水裕板(1.56 mmoL) を加え、アルゴン気佩下室盘で一夜撹拌した。反 応進合物に1 規定塩敏(2 44)を加え、酸酯した 後幾歳に水(10m)を加えて酢酸エテル(10 ad×3)で抽出した。有機層を合わせて水(30 NI)、処和食塩水(30NI)で洗い、無水量酸ナ トリウム(108)で乾燥した砂機縮すると16 - シクロヘキシル・1 6 - メチル - 2 , 5 , 6 , 7.18.19,20-ヘプタノル・4-オキサ - 4.8 - インターm - フエニレン PGI<sub>2</sub>(217.2 吗, 0.52 mmo 4)が単一生成物として定量的に得 られた。これを酢酸エテル/n-ヘキサン(1:1) から再始晶すると無色針状晶が得られた。この機 遊は以下のデータより確認した。

m.p. 143-144C

5.78 (2 H, m), 6.72-6.84

(3H.m)

MASS(EI法,m/+): 444(M+)

高分解能マススペクトル

計算值 (C<sub>24</sub>H<sub>54</sub>O<sub>4</sub>,M<sup>+</sup>) 444.2512

契拠値 (M<sup>+</sup>)

4 4 4.2 5 1 0

## 実施例70

1 6 - シクロヘキシル - 1 6 - メチル - 2 . 5 .
6 . 7 . 1 8 . 1 9 . 2 0 - ヘプタノル - 4 - オ
キサ - 4 . 8 - インタ - m - フエニレン PGI<sub>2</sub>(248)

248

16-シクロヘキシル-16-メテル-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノル-4-オ

IR(KBr法): 3400(3655-2290),2950, 2925,2855,1741,1618, 1589,1481,1460,1430,

1360,1290,1245,1183,

1112.1085.1068.1028.

974.950,860,760,728cm<sup>-1</sup>

NMR(400 MHs, CDCL3, 8):0.76(3H, s), 0.86

(3H, a), 0.90 - 1.40(7H.m),

1.60 - 1.85 (4H,m), 1.98 - 2.08

(1H.m), 2.43-2.55(1H.m).

2.56-2.67(2H.m), 3.42-3.54

(1H,m), 3.85-3.94(1H,m),

3.7~4.3 (3H,幅広い。), 4.67

(1H.d.J=16.6Hz), 4.75(1H.

d ,  $J=16.6 \, Hz$  ) , 5.14-5.23 (1H,

m ) , 5.5 6 - 5.7 1 (  $2\,H$  , m ) , 6.7 0 -

6.86(3H.m)

MASS(EI法, m/.):430(M+)

# 特開昭62-265279 (234)

高分解能 マススペクトル

計算値 (C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>, M<sup>+</sup>) 430.2355

突削值 (M<sup>+</sup>) 430.2342

**夹施例71** 

1 6 - シクロヘキシル - 1 6 - メテル - 1 5 -エピ - 2 , 5 , 6 , 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - ヘア

タノル・4 - オキサー4 , 8 - インターm - フエ

ニレン PGI, (249)

249

1 6 - シクロヘキシル - 1 6 - メテル - 1 5 ~ エピ - 2 , 5 , 6 , 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - ヘプ タノル - 4 - オキサ - 4 , 8 - インタ - m - フエ ニレン PGI<sub>2</sub> メテルエステル ( 1 1 8.1 瞬 , 0.27

1453,1362,1323,1273,

1249,1190,1178,1150,

1093,1018,983,964,954,

888,864,741,728,785,761,

719.624 cm - 1

NMR(400MHz,CDC $\ell_3$ , $\delta$ ): 0.77(3H,s),0.88

(3H, \*), 0.93 - 1.38(7H, m),

1.4-1.7(2日, 幅広い 。), 1.01-

1.83(4H,m), 2.07-2.14(1H,

m), 2.5 3 - 2.67 (2 H, m), 3.5 3

(1H, t, J=8.3Hz), 3.79(3H,

a),3.94-4.00(1H,m),4.11

(1H,d.J=5.86Hs),4.73(2H,

\*),5.22-5.28(1H,m),5.85-

5.78(2H,m),6.72-6.84(3H.

m)

MASS(EI法.m/•):430(M<sup>+</sup>)

mmo L)をメタノール(15 ml)に 密かし、1 規定 水飲化ナトリウム水溶液(0.82 ml,0.82 mmo L)を加え、アルコン気流下塩温で9時間撹拌した。 反応 流合物に1 規定塩酸(1 ml)を加え、酸酯した後残造に水(10 ml×3)で加出した。有极層を合わせて水(30 ml)、飽和食塩水(30 ml)で洗い、無水硫酸ナトリウム(10 gl)で洗燥した後機就すると、16-シクロヘキシル-16-メテル-2,5.6,7.18,19,20-ヘデタノル-4-オキサ-4,8-インターローフエニレン PGI 2(112.2mg,0.27 mmo L)が単一生成物として定量的に得られた。これを酢酸エナル/シクロヘキサン(5;1)から再結晶すると無色針状晶が得られた。この構造は以下のデータより確認した。

m.p. 89 - 90°C

IR(KBr法):3370(3675-2180),2905,

2852,1735,1685,1601,

高分解能マススペクトル

計算値 (C<sub>25</sub>H<sub>54</sub>O<sub>6</sub>,M<sup>+</sup>) 430.2355

**吳砌值 (M<sup>+</sup>) 430.2353** 

(以下余白)

# 突施例72

17-シクロへキシル-16,16-ジメナル
-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノ
ル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレ
ンPGI<sub>2</sub> メナルエスナル (250) かよびその15エピ体 (251)

17- シクロヘキシル-16,16-ジメナル
-15-オキソ-2,5,6,7,18,19,
20-ヘプタノル-4-オキサ-4,8-インタ
- m-フエニレンPGI<sub>2</sub> メナルエステル,11アセタート(131368,277 mmol)をメタ
ノール(50mb)に将かし、三塩化セリウム・7
水和物(1.038,277 mmol)を加えて啓か

酸エチル/シクロヘキサンコ3:1)で分離精製 すると、低値性の冒分として17- シクロヘキシ ルー16:16-ジメナル・15-エピー2.5, 6,7,18,19,20-ヘアタノル-4-オ チルエスサル ( 0.45948 , 1.00 mmo4, )及び 高価性の留分として17-シクロへキシル・16。 16-2172-2,5,6,7,18,19, 20-ヘプタノル-4-オキサ-4,8-インタ フェニレン PGI<sub>2</sub> メナルエステル(0.3806 8、0.830 mmoLy)が6-6-1 サの収率で得られ た。これらの構造は以下のデータにより確認した。 17-シクロヘキシル-16,16-ジメチルー 2,5,6,7,18,19,20-ヘアタノル - 4 - オキサ・4 , 8 - インターm - フエニレン PGI, メチルエスチル m.p 109~110.5℃ (酢級エチルとロ・ヘキ

サンから再総品、無色針状結晶)

し、-15℃で提押している中に水業化ホウ黒ナ トリウム(63.5%、1.68 mmol)を加えて、 30分間提押した。反応混合物に水(10%)を 加えて再媒を留去した後酢酸エチル(50%)を 加え、生じた沈殿をハイフロスーパーセルでろ遇 し、その沈殿を酢酸エチル(50 M×3)で洗浄 し、ついで酢酸エチル層を水(50㎡)シよび魚 和食塩水(50點)で洗い、無水焼酸ナトリウム で乾燥後邊離すると曲状物が得られた。ペンセン 共沸(20m3×3)かよび減圧により転換した後、 紙水メタノール(40M)に海かし、ナトリウム メトキシド(5.22規定、0.03㎡、0.157 mmol )を加え、アルゴン下室温で一晩操件した。 反応混合物に酢酸を加えて出7とし、浸縮した後 水(20 H)を加え、酢酸エテル(50 M×4) で抽出し、酢酸エテル層を合わせて無水磁盤ナト リクムで乾燥後温超すると曲状物が得られた。こ れをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、酢

NMR(400MHz, CDC L<sub>5</sub>, 0): 0.85-1.43(14H, m),
1.58-1.92(6H, m), 2.00-2.10
(1H, m), 2.30-2.42(1H, 65広へ
a), 2.43-2.52(1H, m), 2.612.70(1H, m), 3.47(1H, t, J=
8.79Hz), 3.79(3H, a), 3.82
(1H, d, J=6.84Hz), 3.89-3.97
(1H, m), 4.72(2H, a), 5.175.23(1H, m), 5.58-5.71(2H, m), 6.71-6.82(3H, m)

特開昭 62-265279 (236)

MASS(EI 法 , m/•): 458(M<sup>+</sup>) 高分解能マススペクトル

計算值(C27H38O4,M+) 458.2668

奖例证(M<sup>+</sup>)

4 5 8.2 6 9 6

17-シクロヘキシル-16,16-ジメチル-15-エピ-2,5,6,7,18,19,20
-ヘアタノル-4-オキサ-4,8-インタ-m
-フエニレンPGI<sub>2</sub>メチルエステル
m.p 107.5~108.5 C (アセトンとローヘキ

サンから再始の、無色針状結晶)

IR(KB, 法): 3485.2920.2850.1698,
1616.1588,1488.1461,
1428.1381.1356.1321,
1285.1273.1195.1160,
1100.1065.1025.1000.
975.958.943.860.798,
760,735.720cm<sup>-1</sup>

NMR (400MHs, CDC $L_5$ ,  $\theta$ ) : 0.86-1.04(8H, m).

17・シクロへやシル・16・16・シメテル
-2・5・6・7・18・19・20・ヘプタノ
ル・4・オキサ・4・8・インタ・ロ・フェニレ
ンPGI2 メテルエステル(136.5 町・0.298
nmol)をメタノール(20 町)に紹かし、水酸
化ナトリウム水溶液(1 規定0.8 9 町、0.894
mmol)を加え、アルゴン下室温で一晩後搾した。
及応混合物に塩酸(1 規定)を加えて耐2とした
後メタノールを留去し、水(10 町)を加えて酢酸
エテル(20 町×4)で他出した。ついて酢酸
エテル耐を水(20 町)かよび飽和食塩水(20
町)で洗い、無水配便ナトリウムで乾燥後、適館

1.04-1.43(6H,m),1.47-1.80
(7H,m),2.04-2.12(1H,m),
2.51-2.58(1H,m),2.59-2.68
(1H,m),3.52(1H,d,J=8.30
H=),3.79(3H,a),3.86(1H,d,J=5.37H=),3.93-4.01(1H,m),4.73(2H,a),5.20-5.27
(1H,m),5.63-5.77(2H,m),6.71-6.85(3H,m)

MASS(EI 法, m/。): 458(M<sup>†</sup>) 高分解能マススペクトル

計算值(C<sub>27</sub>H<sub>58</sub>O<sub>4</sub>, M<sup>+</sup>) 458.2667

実測値(M<sup>+</sup>) 458.2664

#### 突施例 7 3

17-シクロヘキシル・16,16-シメナル
-2,5,6,7,18,19,20-ヘデメノ
ル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレ
ン PGI<sub>2</sub>(252)

すると17-シクロヘキシル-16,16-ジメテル-2,5,6,7,18,19,20-ヘデタノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレン PGI<sub>2</sub> が単一生成物として132.4 m 待られた(収率99.9%)。この構造は以下のデータにより確認した。

m.p. 151~153℃(酢酸エチルとn - ヘキサンから再結晶、無色針状結晶)

NMR(400 MHs, CDC2<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub> SCD<sub>3</sub>, 8):

0.83-1.45(14H.m), 1.58
1.79(5H.m), 1.95-2.06(1H.m), 2.32-2.41(1H.m), 2.62-

特開昭62-265279 (237)

2.71(1H.m),3.38-3.45(1H,m),3.76(1H,d,J=7.81Hz),
3.80-3.88(1H,m),3.90-4.60
(2H.粒広い。),4.67(2H,。),
5.12-5.20(1H.m),5.82-5.69
(2H,m),6.68-6.80(3H,m)

MASS(EI 法, m/.):444(M+)

高分解能マススペクトル

計算值(C<sub>26</sub>R<sub>56</sub>O<sub>6</sub>, M<sup>+</sup>) 444.2512

突隣個(M<sup>+</sup>)

444.2482

#### 夹施例74

17- ソクロヘキシル-16,16- ジメナル
-15-エピ-2,5,6,7,18,19,
20-ヘアタノル-4-オキサ-4,8-インタ
-m-フエニレン PGI<sub>2</sub> (253)

で乾燥後、機縮すると17-シクロへキシル16,16-ジメテル-15-エピ-2,5,6,
7,18,19,20-ヘプタノル-4-オキサ
-4,8-インターローフエニレン PGI<sub>2</sub> が早一
生成物として13.8.6 **時**得られた(収率97.4%)。
この構造は以下のデータにより確認した。
m.p. 77~78 C(アセトンとューへキサンか

ら再結晶、無色針状結晶)

IR(KBr 法): 3375,2925,2845,1735, 1618,1591,1483,1461, 1443,1381,1361,1277, 1247,1190,1110,1027, 971,891,861,795,763, 728cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHs, CDCZ<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>SCD<sub>3</sub>, 8); 0.84-1.04(8H, m), 1.04-1.42 (6H, m), 1.58-1.76(5H, m). HO, OH H

253

17-シクロペキシル-16,16-シメチル
-15-エピ-2,5,6,7,18,19,
20-ペプタノル-4-オキサ-4,8-インタ
-エ-フエニレンPGI2メテルエステル(146.9
。0,320mmol)をメタノール(20私)に
内かし、水酸化ナトリウム水再液(1規定0.96
私,0.961mmol)を加え、アルゴン下風温で
一晩後律した。反応混合物に塩酸(1規定)を加
えて耐2とした後メタノールを留去し、水(10
私)を加えて即数エチル(20私)かよび飽
和気塩水(20私)で洗い、無水配酸ナトリウム

2.00-2.10(1H,m),2.49-2.63 (2H,m),3.40-3.78(3H,幅広い m),3.85(1H,d,J=4.88Hz), 3.93-4.01(1H,m),4.64-4.76 (2H,m),5.18-5.24(1H,m), 5.62-5.75(2H,m),6.70-6.85 (3H,m)

MASS(EI 法, m/·):444(M+)

高分解能マススペクトル

計算値(C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>O<sub>6</sub>, M<sup>+</sup>) 444.2512 実例値(M<sup>+</sup>) 444.2513

**吳施例75** 

15-フエニル-2,5,6,7,16,17,
18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,
8-インターローフエニレンPGI<sub>2</sub> メテルエスナ
ル(254) およびその15-エピ体(255)

# 特開昭 62-265279 (238)

15- オキソ-15-フェニル-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インダ-m-フェニレンPGI2 メナルエステル,11-ペンプアート(1.589,3.17 mmol)をメダノール(120 wl)に溶かし、との溶液に三壌化セリウム・7水和物(1.589,3.17 mmol)を加えて0でに冷却し、水素化ホウ梁ナトリウム(60.0 w)。1.59 mmol)をゆつくり加えた。0でで5分間程字した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 ml)を加え、過縮した。残渣に酢酸エナル(80 ml)を加えて3過し、沈穀物を酢酸エナル(80 ml)を加えて3過し、沈穀物を酢酸エナル

1.1 4 mmot、収率36.0%)かよび高極性の留分として白色結晶の15-フェニル-2,5,6,7,16,17,16,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPCI2メナルエステル(470%、1.19 mmot、収率37.5%)が得られた。これらの保逸は以下のデータにより確認した。

1 5 - フエニル - 2 , 5 , 6 , 7 , 1 6 , 1 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - ノナノル - 4 - オキサ - 4 , 8 - インタ - m - フエニレン PGI<sub>2</sub> メテルエステ

m.p. 135~136℃(酢酸エチルから再超晶) IR(XB,法):3270,2970,1750,1620,

> 1600,1490,1460,1440, 1400,1350,1310,1280, 1250,1220,1110,1050, 1000,990,970,940,870, 840,810,770,730,710,

(20 xx x 2)で洗い、ろ液を合わせて水、飽和 食塩水で洗つた。無水硫酸マダネシウム乾燥後、 濃縮すると1.728の油状物が得られた。

次代アルゴン雰囲気下で無水メタノール(40 ml)に帯かし、ナトリウムメトキシドのメタノール潜液(5.22規定、0.15 ml、0.793 mmoと)を加え、室温で15時間機律した。この反応液を酢酸で中和し、透超後水(20 ml)を加え、酢酸エナル(40 ml)で抽出した。水層を酢酸エナル(15 ml×2)で再抽出し、有機層を合わせて飽れ食塩水(30 ml)で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後偏偏した。得られた残渣をメルク社ローパーカラム(シリカゲル:酢酸エナル/シクロヘキサン=4:1)で分離精製すると、低低性の留分として白色結晶の15-フェニル-15-エピ-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インターコーフエニレンPGI。メチルエステル(451 mg,

610.550.520cm 1

NMR(400 MHs, CDCL<sub>3</sub>, d): 2.06(1 H, ddd, J=
4.9.8.3, 13.7 Hs), 2.19(1 H, d,
J=4.9 Hs), 2.30(1 H, d, J=3.7
Hs), 2.52(1 H, d, J=8.0 Hs),
2.63(1 H, J=6.4, 7.3, 13.7 Hs),
3.49(1 H, t, J=8.0 Hs), 3.77
(3 H, a), 3.9-4.0(1 H, m),
4.71(2 H, a), 5.20(1 H, ddd,
J=4.9, 7.3, 8.0 Hs), 5.25(1 H,
dd, J=3.7, 5.4 Hs), 5.75-5.9
(2 H, m), 6.71(3 H, a), 7.25-

MASS(EI法、m/·):396(M<sup>+</sup>) 元業分析

計算値(C23H24O4として) 実制値

7.4 (5H.m)

C : 6 9. 6 8

C: 6 9.7 2

H: 6.10

H : 6.0 6

# 特開昭62-265279 (239)

1 5 - フエニル - 1 5 - エピ - 2 , 5 , 6 , 7 , 1 6 , 1 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - ノナノル - 4 -オキサ - 4 , 8 - インタ - m - フエニレン PGI<sub>2</sub> メナルエステル

m.p. 1 1 0.5~1 1 1.5 ℃ ( 値放エチルから再 結晶 )

NMR(400MHs, CDC $\mathcal{L}_3$ ,  $\delta$ ): 1.87(1H, d, J= 5.4 Hs), 2.0 - 2.15(2H, m),

## 8-インター m - フエニレン PGI<sub>2</sub> (256)

256

15-フエニル-2,5.6.7,16,17。
18.19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI2メナルエステル(200%の、0.505mmoと)をメタノール
(200%)におかし、この辞版に1規定の水酸化ナトリウム水静液(30%、3mmoと)を加え、強
こで2時間境拌した。反応混合物を最縮し、残後に水(20%)を加え、1規定塩酸(30%)にて中和し、
の酸エチル(40%、20%、20%、2)で物出した。有低層を合わせて飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで気候後過程すると210%

2.56(1H,q.J=8.2Hs),2.61 (1H,ddd,J=6.4.7.3,13.7Hs), 3.54(1H,t.J=8.2Hs),3.78 (3H,s),3.9-4.0(1H,m), 4.71(2H,s),5.22(1H,ddd, J=4.9,7.3,8.2Hs),5.25-5.3 (1H,m),5.79(1H,dd,J=8.2, 15.1Hs),5.86(1H,dd,J=5.4, 15.1Hs),6.7-6.85(3H,m),

MASS(EI法、m/•):396(M<sup>+</sup>)

元素分析

計算値 (C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>として) 実測値

C: 69.68 C: 69.85

H: 6.10 H: 6.05

奖施例76

15-フェニル-2,5,6,7,16,17, 18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,

の租結晶が得られた。との租結晶を酢酸エナル・ エタノール・ヘキサンで再結晶すると、白色結晶 の15-フエニル・2,5,6,7,16,17, 18,19,20-ノナノル・4-オキサ・4, 8-インタ・m-フエニレン PGI<sub>2</sub> (128 PP), 0.335 mmol)が66.4 %の収率で得られた。 との構造は以下のデータにより確認した。

m.p 1 3 6~1 3 7 C

IR(XBr 法): 3430.3050.2970,2940.
1740.1630.1600.1490.
1470.1440.1390.1350.
1300.1290.1230.1200.
1170.1110.1080.1020.
970.950.910.870.770.
730.700.580.570.550.

NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\theta$ ): 1.71(1H, ddd, J=5.9, 9.8, 13.2Hz), 2.15-

# 特開昭 62-265279 (240)

2.25(1H.m), 2.45-2.6(1H.m),
3.40(1H, t, J=9.0Ht), 3.7-3.8
(1H.m), 4.62(2H, t), 4.8-4.9
(1H, m), 5.0-5.15(2H, m),
5.4-5.5(1H, m), 5.63(1H, dd,
J=6.1, 15.2Ht), 5.75(1H, dd,
J=7.8, 15.2Ht), 6.5-6.7(3H,
m), 7.2-7.25(1H, m), 7.3-7.45
(4H, m)

MASS(EI法、m/+):346(M-2H2O)+

元素分析

計算値(C22H22O6として) 実測値

C : 6 9.1 0

C: 68.86

H: 5.80

H: 5.87

#### 突施例 7 7

15-フェニル-15-エピ-2,5,6,7,
16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-n-フエニレンPQ12 (257)

をエタノール/酢酸エチルで再結晶すると白色結晶の15-フェニル-15-エピ-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノルー4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI<sub>2</sub>(119呵、0.312mmoL)が61.8%の収率で得られた。この構造は以下のテータにより確認した。

m.p. 140~141c

IR(KBr 法): 3450.3030.2940.1730.
1620.1590.1490.1470.
1430.1380.1350.1320.
1300.1280.1240.1200.
1110.1090.1070.1030.
980.950.900.860.800.
770.730.700.600.500.

NMR(400MHs,DMSO-d<sub>6</sub>,8): 1.71(1H,ddd, J=5.9,9.3,13.2Hs),2.15-2.3

257

15-フェニル-15-エピ-2.5,6,7,
16,17,18,19,20-ノナノル・4オキサ-4,8-インタ-ローフエニレンPGI。
メチルエステル(200岁,0.505 mmol)を
メタノール(20が)に形かし、この形板に1規
定の水酸化ナトリウム水形液(3が,3 mmol)
を加え、室温で2時間提押した。反応混合物を決
がし、残盗に水(20が)を加え、1規定塩酸
(3が)にて中和し、酢酸エテル(40が,20

以×2)で油出した。有機固を合わせて熱和食塩
水で洗い、燥水暖酸マグネシウムで乾燥後、濃縮
すると203 町の粗細晶が得られた。この粗結晶

(1H, m), 2.45-2.6(1H, m),
3.43(1H, t, J=9.0Hs), 3.73.8(1H, m), 4.63(2H, s),
4.8-4.9(1H, m), 5.0-5.15(2H, m), 5.4-5.5(1H, m), 5.62(1H, dd, J=6.3, 15.1Hs), 5.77(1H, dd, J=7.8, 15.1Hs), 6.65-6.8
(3H, m), 7.2-7.25(1H, m),
7.3-7.45(4H, m)

MASS(EI 法、m/+):346(M-2H<sub>2</sub>O)+

元素分析

計算値 (C22H22O6 として) 突即値

C : 6 9. 1 0

C: 58.86

H: 5.80

H: 5.89

#### **突施例78**

16-フェニル-2.5,6,7,17,18,
19,20-オクタノル-4-オキサ-4,8インタ-m-フェニレンPQI2 メテルエステル

# (258)及びその15-エピ体(259)

15・オキソ-16・フェニル-2,5,6,
7,17,18,19,20・オクタノル-4・
オキサ・4,8・インタ・m・フェニレン PGI2
メテルエステル、11・ベンゾアート(1.78,
332 mmo4)をメタノール(90 ml)に静かし、
三塩化セリウム・7水和物(3.48,9.13 mmo4)
を加えて-20でで水素化ホウ素ナトリウム
(80 m),211 mmo4)を加え、10分間提择した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム飽和水形
液を6 ml加え、醤館し、浸液に能像エテルを加え
て炉過した。さらに酢酸エテル(20 ml×3)で

- オクタノル - 0 - オキサ - 4 , 8 - インタ - m
- フェニレン PGI<sub>2</sub> メチルエステル (500 m),
1.22 mmo4 ) が 36.7% の収率で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

1 6 - フエニル - 2 , 5 , 6 , 7 , 1 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - オクタノル - 4 - オキサ - 4 , 8 - インタ - m - フエニレン PGI<sub>2</sub> メナルエステルm.p. 1 2 9.5 - 1 3 1.5 ℃ (的酸エナルより再

IR(KBr 法) ; 3270,2980,2930,1770, 1613,1590,1485,1465,

結晶)

1430,1375,1290,1235,

1190,1178,1118,1075.

1040,990,975,945,895,

855,785,760,745,725,

NMR(400MHs.CDCL<sub>3</sub>, \$):1.94(1H.m), 2.32
(1H.m), 2.58(1H, m), 2.82

洗浄し、炉液を合わせて水(30m)、魚和食塩 水(10%)で洗浄し、乾燥後塵超する。得られ た油状物をペンセン(50××3)で共沸乾燥し、 無水メタノール(80×4)に群かし、 5.2 2 規定 のナトリウムメトキシド( 0.6 m/, 3.1 3 mmoL) を加え、アルゴン気能下室温で14時間放催した。 反応都族に酢酸を加えて中和し、繊維し、残液に 水(30%)を加え、酢酸エサル(100%。 50 配)で抽出し、水(10 配)、飽和食塩水 (10點)で洗浄し、乾燥盪船した。得られた油 状物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル: 節酸エナル ) にて分離精製すると、まず低極性の 16-フエニル-15-エピ-2.5,6.7, ザー4.8-インターm-フエニレン PGI,メナ ルエステル ( 4 2 5 岁 , 0.9 6 5 mmol ) が 29.1 多の収率で得られた。次いで高極性の16-フェ = N - 2, 5, 6, 7, 17, 18, 19, 20

> (4H.m), 3.28 (1H, t, J=8.8 Ha), 3.77 (3H, e), 3.76 (1H. m), 4.32 (1H.m), 4.68 (2H, e), 5.07 (1H, m), 5.53 (2H, m), 6.50 (1H.m), 6.70 (2H, m), 7.25 (5H, m)

MASS(EI 法, m/·): 410(M+)

1 6 - フエニル - 1 5 - エピ - 2 , 5 , 6 , 7 , 1 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - オクタノル - 4 - オキ サ - 4 , 8 - インタ - m - フエニレン PGI<sub>2</sub> メナ ルエステル

IR( 核膜法): 3200,3030,2920,2850, 1740,1730,1620,1595, 1485,1460,1435,1280, 1220,1190,1110,1090, 1025,970,895,860,830,

特開昭62-265279 (242)

NMR(400MHx, CDCL<sub>5</sub>, 0): 1.77-1.86(1H, 地広 い。)、2.00(2H, m), 2.42(1H, t, J=8.1Hx), 2.57(1H, dt. J=6.5, 13.3Hx), 2.87(2H, m), 3.42(1H, t, J=8.1Hx), 3.78 (1H, e), 3.80(1H, m), 4.38 (1H, q, J=6.5Hx), 4.71(2H, e), 5.15(1H, m), 5.5.7(1H, dd, J=8.1, 15.8Hx), 5.62(1H, dd, J=5.9, 15.8Hx), 6.68-6.80 (3H, m), 7.2-7.35(5H, m)

MASS(EI法, m/o): 410(M<sup>+</sup>)
(以下余白)

し、氷冷下残渣に1 規定塩酸(3.84 m)を加えて耐4とし、酢酸エデル(50 m,30 m,10 m)で抽出した。有機層をあわせて水(10 m)、飽和食塩水(10 m)で洗い、乾燥醤縮すると16-フェニル・2,5,6,7,17,18,19,20-オクタノル・4-オキサ・4,8-インタ・m・フェニレンPGI2が定量的に単一生成物として得られた。との構造は以下のデータにより確認した。

m.p. 143-144で(クロロホルムより再結晶)
IR(KBr 法): 3350,3030,2910,2880,
1770,1750,1615,1590,
1485,1460,1430,1350,
1285,1260,1190,1165,
1120,1075,1020,995,980,
960,940,890,880,860,
830,796,770,750,730,

実施例79

18-フエエル・2,5,6,7,17,18. 19,20-オクタノル・4・オキサー4,8-インタ・m・フエニレン PGI<sub>2</sub> (260)

16-フェニル-2,5,6,7,17,18,19,20-オクタノル-4-オギサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI<sub>2</sub> メチルエステル (200%,0.488mmol)をメタノール(20 M) に符かし、0.725規定水限化ナトリウム水 裕被(5.3 M,3.84 mmol)を加え、アルゴン 気流下室通で14時間放量した。反応溶液を後縮

NMR(400MHs, CDCL<sub>8</sub>, 8): 1.68(1H, ddd, J=5.7, 9.3, 14.2Hs), 2.12(1H, t, J= 8.3 Hs), 2.42 - 2.50(1H, m), 2.69(1H, dd, J=6.8, 13.4 Hs), 2.79(1H, dd, J=6.8, 13.4 Hs), 3.29(1H, t, J=8.3 Hs), 3.68 (1H, m), 4.20(1H, m), 4.63 (2H, s), 4.77 - 4.88(2H, 屬広い s), 5.03(1H, m), 5.46 - 5.59 (2H, m), 6.49(1H, t, J=3.9Hs), 6.69(2H, d, J=3.9 Hs), 7.16 -7.30(5H, m)

MASS(EI 法、m/s): 396(M<sup>+</sup>) 高分解能マススペクトル: 計算値(C<sub>2.5</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub>,M<sup>+</sup>) 396.1573 実動値(M<sup>+</sup>) 396.1579

# 特開明62-265279 (243)

### 夹施例80

17-フェニル-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノル-4-オキサ-4,8-インタ
-m-フェニレン PGI<sub>2</sub> メチルエステル (261) 及びその15-エピ休 (262)

15-オキソ-17-フェエル-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI<sub>2</sub> メテルエステル,11-ペンソアート(228,4.2 mmo4)をメタノール(90x4)に終かし、三塩化セリウム・7水和物(3.48,9.1 mmo4)を

5,6,7,18,19,20-ヘプタノル-4
- オキサー4,8-インターm-フエニレン PGI2
メチルエステル(593.3 号,1.40 mmol)が
33.3 号の収率で得られ、祝いて高値性の17フエニル-2,5,6,7,18,19,20ヘプタノル-4-オキサー4,8-インターmフエニレン PGI2 メチルエステル(660 号,
1.56 mmol)が37.3 号の収率で得られた。と
れらの構造は以下のアータにより確認した。

1 7 - フェエル - 2 , 5 , 6 , 7 , 1 8 , 1 9 ,
2 0 - ヘプタノル - 4 - オキサ - 4 , 8 - インタ
- m - フェニレン PGI<sub>2</sub> メチルエステル
m.p. 104-106で(酢酸エチルより再結晶)

 加え、-20でに冷却後水楽化ホウ素ナトリウムを(80両,2.1 mmol)加え、5分間提拌した。 反応温合物に炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液 (9㎡)を加え、緩縮した。沈殿を炉過し、酢酸 エチル(100㎡×2)で洗剤し、炉液を水(30㎡)、飽和食塩水(30㎡)で洗い、乾燥後濃縮 すると2.39の油状物が得られた。

この他状物をペンセンで3回共沸し、無水メタノール(80%)に溶かし、5.22規定のナトリウムメトキシド(0.6%)、3.13 mmol)を加え、アルゴン下盤風で14時間放産した。反応退合物に酢酸を加えて出てとし、濃縮し、残渣に水(30%)を加え、酢酸エテル(100%,50%)で抽出し、水(10%)、飽和食塩水(10%)で洗浄し、乾燥、濃縮すると2.39の油状物が得られた。この油状物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:酢酸エテル)で精製すると、初めに低極性の17-フェニル-15-エピ-2。

NMR(400MHs, CDCL<sub>5</sub>, d): 1.7 5 - 2.0 5 (4 H, m),

2.4 (1 H, m), 2.6 - 2.7 5 (3 H, m).

3.0 5 - 3.2 (1 H, m), 3.4 (1 H, t,

J=8.8 Hs), 3.7 8 (3 H, s), 3.8 
3.9 (1 H, m), 4.7 0 (2 H, s), 5.1 1

- 5.2 (1 H, m), 5.5 - 5.6 (2 H, m),

6.7 - 6.8 (3 H, m), 7.1 6 - 7.2 3 (3 H, m), 7.2 5 - 7.3 1 (2 H, m)

MASS(EI 法、m/+): 424 (M+)

17-フェエル-15-エピ-2,5,6,7,
18,19,20-ヘプタノル-4-オキサ-4,
8-インタ-nx-フェエレン PGI<sub>2</sub> メナルエステ

m.p. =95-97℃(酢酸エテルより再結晶)

IR(KBr 法): 3400.3030.2960.2920. 2880.2850.1780.1760. 1740.1730.1615.1590. 1490.1460.1435.1300.

特開昭62-265279 (244)

1280,1240,1230,1195,
1170,1110,1090,1070,
1030,985,955,940,890,
865,860,770,755,740,
700cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHz, CDCL<sub>5</sub>, 3): 1.69(程広いま), 1.80
-1.83(3H.m), 2.07(1H.ddd,
J=4.9, 8.3, 13.7Hz), 2.51(1H.m), 2.62(1H.ddd, J=6.4, 7.3,
13.7Hz), 2.68-2.82(2H.m),
3.50(1H, t, J=8.5Hz), 3.78
(3H.s), 3.95(1H, m), 4.18
(1H, m), 4.72(1H.s), 5.21
(1H, ddd, J=4.9, 7.3, 8.5Hz),
5.64-5.74(2H, m), 6.71-6.84
(3H, m), 7.17-7.24(3H, m),
7.25-7.32(2H.m)

MASS(EI 法、m/+):424 (M+)

に1 規定塩酸 (5.8 mb) を加えて出るとし、酢酸エチルで3 回抽出した。有機層をあわせて水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥すると1 7 - フェニル・2 ・5 ・6 ・7 ・18 ・19 ・20 - ヘプタノル・4 - オキサ・4 ・8 - インターロ・フェコレンPGI2 が単一生成物として定量的に得られた。との構造は以下のデータにより確認した。

m.p.=162-164℃(酢酸エチルノメタノールより再

結乱)

IR(KBr 注): 3650-2250,1735,1620, 1592.1490.1465.1425, 1380.1345,1290.1265, 1220,1185,1105,1080, 1055.1020,965.960,945, 900.860,830.795.765,

NMR(400MHs, CDCL<sub>5</sub>, b): 1.77 - 1.81 (3H, m). 2.19 (1H, q, J=8.3Hs), 2.45 -

745,725,700cm-1

突胎例81

17-フェニル-2,5,6,7,18,19,
20-ヘプタノル-4-オキサ-4,8-1ンタ
- m-フェニレン PGI<sub>2</sub> (263)

263

1 7 - フェニル - 2 , 5 , 6 . 7 , 1 8 , 1 9, 2 0 - ヘプタノル - 4 - オキサ - 4 . 8 - インタ - m - フェニレン PGI<sub>2</sub> メチルエステル (300 吸, 0.7 0 8 mmol )を 3 0 Mのメタノールに あかし、0.7 2 5 規定の水酸化ナトリウム水溶液 (8 M , 5.8 mmol )を加え、アルゴン下置低で 1 4 時間放成した。反応液を微縮し、氷冷下残液

2.55(1H,m), 2.58-2.63(2H,m), 3.42(1H,t,J=8.3Hz),
3.75(1H,m), 3.97(1H,m),
4.64(2H,s), 4.78(1H,称広い。), 4.85(1H,称広い。), 5.08
(1H,m), 5.53(1H,dd,J=6.1,
15.3Hz), 5.65(1H,dd,J=7.8,
15.3Hz), 6.69-6.76(3H,m),
7.13-7.25(3H,m), 7.27-7.31
(2H,m)

MASS(EI 法、m/e):410(M+)

元素分析:

計算値(C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>として) 実測値

C:70.23

C: 7 0.0 7

H: 6.39

H: 6.36

**実施例82** 

15-(0-メナルフェニル)-2,5,6, 7,16,17,18,19,20-ノナノル-

# 特開昭62-265279 (245)

4 - オキサ・4 、8 - インタ・m - フェニレン PGI<sub>2</sub> メテルエステル (284) かよびその 1 5 - エ ピ体 (285)

15-(o-メナルフエニル)-15-オキソ
-2,3,8,7,16,17,18,19,
20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インター
ローフエニレン PGI<sub>2</sub> メチルエステル,11-ペ
ンソアート(1,95628,3.82 mmol)をメ
タノール(50 ml) に啓かし、三塩化セリウム・
7 水和物(1,42338,3.82 mmol)を加え
て母かし、氷冷下提搾している中へ、水索化ホウ

**貸した後渡前すると1.92618の油状物が得ら** れた。との油状物をカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル:酢酸エチルノシクロヘキサン= 6 : 1 ) で積製すると、始めに低極性の 1 5 - ( 。 - メチルフエニル ) - 15 - エピー 2 , 5 , 6 , 7,16,17,18,19,20-ノナノルー 4 - オキサ・4 , 8 - インタ - m - フエニレン PGI<sub>2</sub> メテルエステル ( 7 0 2.2 M . 1.7 1 mmol) が458の収率で得られた。これを酢酸エチルノ シクロへキサン(4:3)から再結晶すると無色 針状晶が得られた。続いて高徳性の留分から15 - ( o ~ メチルフエニル ) - 2 , 5 , 6 , 7 . 16,17,18,19,20-/ナノル-4-オキサ・4.8-インタ・m-フェニレン PGI, メチルエステル(706.2 mg 、1.72 mmol )が 45多の収率で得られた。これを酢酸エチル/シ クロヘキサン(4:3)から再結晶すると無色針 状晶が得られた。これらの構造は以下のデータよ

素ナトリウム(48.3 町、115 mmol)を加えて10分間操件した後、水(20㎡)を加えて優難した。反応混合物をセライトを用いて吸引ろ造し、酢酸エチル(200㎡)で洗い。ろ液を喚起した後、残液を酢酸エチル(40㎡×3)で抽出した。有機層を合わせて水(100㎡)、飽和食塩水(100㎡)で洗い、無水破費ナトリウム(40㎡)で乾燥した後優離すると1.9624㎡の油状物が得られた。

次にこの油状物をペンセン(20㎡×2)で共 沸した後、無水メタノール(15㎡)を加えて唇 かし、5.22規定のナトリウムメトキシド (0.073㎡,0.38 mmeと)を加え、アルゴン 気流下盆間で一夜提拌した。反応混合物に酢酸 (0.1㎡)を加え、濃縮した後残渣に水(20㎡) を加えて酢酸エチル(20㎡×3)で抽出した。 有機層を合わせて水(60㎡)、酸和食塩水(60 础)で洗い、無水硫酸ナトリウム(25g)で乾

り確認した。

15-(0-メチルフエニル)-2.5.6.
7,16.17.18.19.20-ノナノル-4-オキサ-4.8-インタ-m-フェニレン
PGI<sub>2</sub> メチルエステル
m.p. 132-133℃

NMR(400MHz, CDC2<sub>3</sub>, 3): 2.02-2.10(1H, m),
2.20-2.28(2H, 嘔広い。), 2.37
(3H, a), 2.50-2.56(1H, m),
2.59-2.66(1H, m), 3.48(1H,
t, J=8.3Hz), 3.77(3H, a),

特開昭 62-265279 (246)

1204,1120,1102,1040.

1005,983,950,900.859,

824.782.770.760.739.

い。), 2.03 - 2.07 (1H, 略広い。),

2.02 - 2.11 (1H, m), 2.37 (3H,

m), 2.53-2.64(2H.m), 3.51

(1H, t, J=8.3Hz), 3.78(3H.

a),3.93-3.99(1H,m),4.71

(2H.e), 5.16-5.23(1H.m).

5.44-5.49 (1H,m), 5.88-5.76

(1H,m), 5.83-5.89(1H,m), 6.72-6.81(3H,m), 7.14-7.28

(3H,m),7.45-7.48(1H,m)

703,668,617cm-1

NMR(400MH:,CDCL,,8): 1.92-1.96(1H.幅広

3.9 3 - 4.0 2 (1 H . m) , 4.7 0 (2 H, a), 5.1 5 - 5.2 3 (1 H . m), 5.4 2 - 6.4 6 (1 H . m), 5.7 3 - 5.8 3 (2 H . m), 6.6 7 - 6.7 3 (3 H . m), 7.1 6 - 7.2 5 (3 H . m), 7.4 6 - 7.4 8 (1 H . m)

MASS(EI 法、m/\*): 410 (M+)

高分解能マススペクトル

計算值(C24H2dO4.M+) 410.1729

**突刺値(M<sup>+</sup>)** 

4 1 0.1 7 0 3

15-(0-メテルフエニル)-15-エピ2,5,6,7,16,17,18,19,20
-ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-mフエニレンPGI<sub>3</sub>メテルエスチル

m.p. 97-98C

IR(KBr法): 3360,2960,2900,1741, 1623,1600,1482,1460.

1442,1368,1300,1224

高分解能マススペクトル

MASS(EI 法、m/\*):410(M+)

計算值 (C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>,M<sup>+</sup>) 410.1729

夹刺值(M<sup>+</sup>) 410.1749

突施例83

15-(。-メナルフエニル)-2,8,6. 7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-メキサ-4,8-インタ-m-フエニレン

PGI 2 (266)

15-(o-メチルフエニル)-2,5,6,
7,16,17,18,19,20-ノナノル4-オキサ-4,8-インタ-ローフエニレン
POI<sub>2</sub> メチルエステル(225.0%,0.55mmol)をメタノール(10%)に存かし、1規定水便化ナトリウム水移液(165%,165mmol)を

加え、アルゴン気液下窓區で3時間飛搾した。反応混合物に1規定塩酸(1.65 ml)を加え、さらに水(15 ml)を加えて酢酸エナル(15 ml×3)で抽出した。有機層を合わせて水(50 ml)、飽和食塩水(50 ml)で洗い、無水硫酸ナトリウム(25 g)で乾燥した镁濃離すると15 ~ (。 ~ メチルフェニル) - 2,5,6,7,16,17,18,19,20 ~ ノナノル・4 - オキサ・4,8 - インターm - フェニレン PGI2 (214.9 m),0.54 mmol)が単一生成物として99多の収率で得られた。これをアセトン/エーヘキサン(2:1)から再結晶すると無色針状晶が得られた。この構造は以下のデータより確認した。

m.p. 130C(dec.)

IR(KBr法): 3400(3700~2250),2960, 2920,1740,1619,1590, 1484,1462,1432,1375, 1344,1284,1244,1193,

特開昭 62-265279 (247)

1104,1063,1023,965,942, 856,762,7.24,636cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHs.CDC $L_3$ ,  $\delta$ ): 1.97 - 2.07(1 H, m),

2.4 1 (3 H, •), 2.3 5 - 2.4 5 (1 H, m), 2.5 8 - 2.6 8 (1 H, m), 1.9 - 4.3 (3 H,

幅広い ■ ), 3.42-3.46(1H,m),

3.8 7 - 3.9 2 (1 H, m), 4.6 4 (2 H, a), 5.1 2 - 5.2 0 (1 H, m), 5.3 5 - 5.4 0

(1H.m), 5.67-5.79(2H.m),

6.63-6.73(3H,m),7.13-7.25

(3H,m),7.53-7.58(1H,m)

MASS(EI 注, m/e):360(M+-36)

高分解能マススペクトル

計算位(C24H24O5,M+-H2O) 378.1467

突剛値 (M+-H,0)

378.1445

## 実施例84

15-(o-ナナルフエエル)-15-エピー 2.5.6.7.16,17.18,19,20

加え、さらに水(15%)を加えて酢酸エチル
(15 m×3)で抽出した。有機層を合わせて水
(50 m)、約和食塩水(50 m)で洗い、無水
硫酸ナトリウム(269)で乾燥した後強縮する
と15-(o-メチルフエニル)-15-エピー
2,5,6,7,16,17,18,19,20
-ノナノル-4-オヤサ-4,8-インターm-フエニレンPGI<sub>2</sub>(225.6 m)、0.57 mmol)
ル単一生成物として999の収率で得られた。とれをアセトン/n-ヘキサン(2:1)から再結
晶すると無色針状晶が得られた。との構造は以下
のデータより複数した。

m-p- 130C (dec.)

IR(KBr法): 3350(3700-2200),2930, 1740,1710,1620,1595,

1484,1481,1424,1283,

1262,1199,1123,1044.

1023,1004,974,961,940,

- ノナノル- 4 - オキサ - 4 , 8 - インタ - m -

フェニレン PGI 2 (267)

16-(o-メチルフエニル)-15-エピー
2,5,6,7,16,17,18,19,20
-ノナノル-4-オキサ-4,8-インダーmフエニレン PGI<sub>2</sub> メチルエステル(236.0 呵、
0.57 mmol)をメタノール(10 ml)に溶かし、
1 規定水酸化ナトリウム水溶液(1.72 ml,1.72 mmol)を加え、アルゴン気液下震温で3 時間費件した。反応混合物に1 規定塩酸(1.69 ml)を

883.859,793.781.769,

748,734,630,603cm-1

NMR (400MHz, CDCL3, 8): 1.98-2.07 (1H,m),

2.36 (3H, s), 2.42 - 2.49 (1H,

m), 2.57-2.66(1H, m), 3.42-

3.47 (1H, m), 3.83 - 3.90 (1H,

m), 2.2 - 2.4 (3H,幅広い。), 4.65

(2H, a), 5.12 - 5.19 (1H, m),

5.38 - 5.42 (1 H, m), 5.60 - 5.68

(1 H, m), 5.83 - 5.89 (1 H, m),

8.70 - 6.77 (3H,m), 7.13 - 7.27

(3H,m),7.52-7.54(1H,m) (3H,m) (3H,m) (3H,m) (3H,m) (3H,m) (3H,m)

高分解能マススペクトル

計算値(C24H24O5,M+-H2O) 378.1467

**実**剛値 (M<sup>+</sup>−H<sub>2</sub>O)

3 7 8.1 4 4 8

# 特開昭 62-265279 (248)

#### 奖施例85

15-(p-メチルフェニル)-2,5,6,
7,16,17,18,19,20-ノナノル4-オキサ・4,8-インタ・m-フェニレン
PGI<sub>2</sub> メチルエステル (268) とその15-エピ体
(269)

1 5 - ( p - メチルフエニル ) - 1 5 - オキソ - 2 , 5 , 6 , 7 , 1 6 , 1 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - ノナノル - 4 - オキサ - 4 , 8 - インター m - フエニレン PGI<sub>2</sub> メチルエステル , 1 1 - ペ ングアート ( 1.9 5 8 , 4.0 3 mmo4 )をメタノ

ル ( 5 0 W×2 団 ) で抽出し、酢酸エチル層を水 (20m/×1回)及び飽和食塩水(20m/×1回) で洗い、紙水磁酸ナトリウムで乾燥後蹬縮した。 **政縮強盗をメルク社のローパーカラム(シリカゲ** ル:酢酸エチル/シクロヘキサン, 2/1)で分離 精製すると、低機性留分の15-(p-メチルフ エニル) - 15 - エピ- 2,5,6,7,16, 17.18.19.20-/ナノル-4-オヤサ - 4 , 8 - インターm - フェユレン PGI<sub>2</sub> メチル エステル (収量 5 7 1 mg, 1.39 mmol, 収率 3 6.9 5 ) 及び高極性の留分の1 5 ~ ( p - メナ ルフエニル) - 2 , 5 , 6 , 7 , 1 6 , 1 7 , 18,19,20-/ナ/ル-4-オキサ-4, 8 - インタ - m - フェニレン PGI<sub>2</sub> メチルエスチ ル(収量616号、1.5 mmel、収率39.9%) が得られた。とれらの構造は以下のデータにより 確認した。

15-(p-/ナルフエニル)-2,5,6,

ール(100%)に海かし、攪拌しながら、三塩 化セリウム・7水和物(1.81g、4.85 mmoL) を加えて部かした。この混合器紋を-10℃に冷 却し、後拌しながら、水素化ホウ素ナトリウム (59.6 Mg、1.58 mmol)をゆつくり加え、モ のまま20分間提押した。反応混合物を0℃にも どし、煎和炭酸水素ナトリウム水溶液(1 3 ml) を加え、評過後、評談を講顧した。機総残法に水 ( 2 0 x ) を加え、酢酸エナル ( 5 0 x × 2 回 ) で抽出し、酢酸エチル層を水(20mi×1回)及 び飽和食塩水(20××1回)で売い、無水硫酸 ナトリウムで乾燥後腰縮すると油状物 (1.948) が得られた。この抽状物をアルゴン雰囲気下で無 水メタノール(50g)に耐かし、投拌したがら、 ナトリウムメトキシドメタノール海液 (5.22 N. 0.36%, 1.89 mmo4 )を加え、煮塩で14時 間撹拌した。との反応移放に酢酸を加えて中和し、 機箱侵機舶共産化水(20㎡)を加え、酢酸エチ

7 , 1 6 , 1 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - ノナノル - 4 - オキサ - 4 , 8 - インタ - m - フェエレン PGI<sub>2</sub> メチルエステル

m·p. 152.1-153.0で(再結晶溶媒: THF/n -へ キサン、2/1)

IR(KBr法): 3300,2930,1755,1605,
1495,1475,1455,1435,
1370,1330,1275,1240,
1215,1175,1160,1090,
1065,1030,1005,970,
950,855,820,800,735cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHs.CDCL<sub>3</sub>, 8): 2.0 - 2.1 (1H, m), 2.1 - 2.3 (2H, m), 2.3 6 (3H, s), 2.5 3 (1H, q, J=7.6 Hz), 2.6 - 2.7 (1H, m), 3.5 1 (1H, t, J=7.6 Hz), 3.7 8 (3H, s), 3.9 - 4.1 (1H, m), 4.7 1 (2H, s), 5.1 - 5.3 (2H, m), 5.7 6 (1H, dd, J=7.6, 15.4 Hz),

# 特開昭62-265279 (249)

5.8 3 (1 H, dd, J=5.6, 15.4 Hz), 6.6-6.8 (3 H, m), 7.19 (2 H, d, J=7.6 Hz). 7.27 (2 H, d, J=7.6 Hz)

MASS(BI法、m/+):410(M+)

#### 元素分析值

計算値(C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>として) 実別値
C (第 70.23 70.12
H (第 6.39 6.42
15-(p-メチルフェニル)-15-エピー
2,5,6,7,16,17,18,19,20
-ノナノルー4-オキサー4,8マインターmー
フエニレン PGI<sub>2</sub>メチルエステル
m-p. 108.3-109.0℃(再結晶溶体、酢酸エチル/
ローペキサン=2/1)

IR(KBr 法): 3330,2950,2870,1755, 1600,1480,1450,1430, 1375,1320,1285,1255,

## 実施例86

15-(p-メチルフエニル)-2.5.6.
7.16.17.18.19.20-ノナノル4-オキサ-4.8-インタ-m-フエニレン
PGI<sub>2</sub> (270)

1225,1190,1175,1160, 1100,1020,990,975,940, 915,890,855,825,790,

775.730.705.670cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHz, CDCL<sub>3</sub>, 8): 1.7-1.9(1H, m).

1.9-2.1(1H.m), 2.0-2.2(1H.m).

2.36(3H.s).2.5-2.7(2H.m).3.55(1H.t, J=8.3Hs).

3.78(3H.s).3.9-4.1(1H.m).

4.72(2H.s).5.1-5.3(2H.m).

5.78(1H.dd.J=5.4,15.7Hs).

5.85(1H.dd.J=7.6,15.7Hs).

6.7-6.9(3H.m).7.19(2H.d.

J=8.3Hs), 7.27(2H.d.J=8.3Hz)

MASS(EI 法、m/s):410(M+)

## 元素分析值

計算値(C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub> として) 突御値 C 切 70.23 70.25 H 切 6.39 6.35

た。この反応将級を機縮して酢酸エチル(50ml)と水(20ml)を加え、水冷下で撹拌しながら1 環定塩酸(2.88ml)をゆつくり加えて中和した。 酢酸エチル層を水(20ml×1回)及び飽和食塩 水(20ml×1回)で沈い、無水破酸ナトリウム で乾燥を締縮した。機縮残液を酢酸エチル(2.5 ml)とn・ヘキサン(1.5ml)で再結晶すると白 色結晶の15-(p・メテルフエニル)-2.5, 6,7,16,17,18,19,20-ノナノ ルー4-オキサー4,8-インターm・フエニレ ンPGI2が得られた(収量102m、0.26mmol、 収率71.55)。この構造は以下のデータにより 確認した。

m.p. 109.3-112.6℃(再結晶形旗:酢酸エチ ル/ロ-ヘキサン,5/3)

IR(KBr法): 3400.2920.1725.1700. 1610.1485.1460.1430. 1370.1280.1240.1190.

特開昭62-265279 (250)

1105,1080,1070,850, 760,720cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHs.DMSO, 8): 1.6-1.8(1H,m), 2.20
(1H,q.J=8.3Hz), 2.3(3H.

a).24-2.6(1H,m), 3.39(1H,

t.J=8.3Hz), 3.7-3.8(1H,m),

4.62(2H,s), 48-4.9(1H,m),

5.0-5.1(2H,m), 5.2-5.4(1H,

m).5.62(1H,dd,J=8.3,15.4

Hz),5.72(1H,dd,J=6.1,

15.4Hz),6.5-6.7(3H,m),

7.14(2H,d,J=7.8Hz),7.25

(2H,d,J=7.8H:)

MASS(FAB法 m/•):396(M+)

#### 元馃分析值

計算値(C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>として) 実際値 CBM 69.68 69.9

. . . . . . .

6 9.9 2

H (%) 6.10

6.45

水溶液(3.5 ml、2.5 5 mmol)を加え、室塊で3時間操律した。この反応溶液を繊維し、機液化能破エチル(50 ml)と水(20 ml)を加え、水冷下で機律したがら1 規定塩酸(2.5 5 ml)をゆつくり加えた。酢酸エチル層を水(20 ml×1回)で洗い、無水酸酸ナトリウムで乾燥後緩離した。機綱機液を酢酸エチル(2 ml)とn-ヘキサン(2 ml)で再結晶すると、15-(p-メテルフエニル)-15-エピ-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インターm-フエコレンPGI2が得られた(収益107 ml、0.27 mmol、収率84.65)。この構造は以下のデータで確認した。

m.p. 1 2 4.3 - 1 2 6.75(再結晶溶鉄、 酢敏エナル/n - ヘキサン=1/1 )

IR(KBr 法): 3450,2920.1730.1710. 1615.1590.1485.1455.

# 突施例87

15-(p-メチルフエニル)-15-エピー
2,5,6,7,16,17,18,19,20
-ノナノル・4-オキサ・4,8-インターmフエエレンPG12 (271)

15-(p-メナルフエニル)-15-エピー
2.5,6,7,16,17,18,19,20
-ノナノル-4-オキサー4,8-インターmフエニレンPGI<sub>2</sub> メナルエステル(131号、
0.32mmol)を MeOH(20 W)に耐かし、水冷
下で後拝しながら0.725規定水設化ナトリウム

1420.1280,1260.1190, 1120.1060.1020.960. 880.850,810.790.770. 750.730cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHz, DMSO, 3): 1.6 - 1.8 (1H.m). 2.1 2.3 (1H.m). 2.29 (3H.s). 2.4
- 2.6 (1H.m). 3.43 (1H.t, J=
9.0 Hz). 3.7 - 3.8 (1H.m). 4.62
(2H.s). 4.8 - 4.9 (1H.m). 5.0
- 5.1 (2H.m). 5.61 (1H.dd.
J=6.1.15.6 Hz). 5.7 4 (1H.dd.
J=7.6.15.6 Hz). 6.6 - 6.8 (3H.m). 7.13 (2H.d.J=8.1 Hz).
7.25 (2H.d.J=8.1 Hz)

MASS(PAB 法 . m/ . ) : 396(M+)

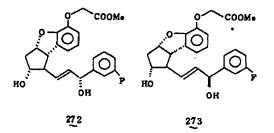
#### 元素分析值

計算値(C<sub>2.5</sub>H<sub>2.4</sub>O<sub>4</sub>として) 実測値 C(動 6.9.28 6.9.29 H(動 6.10 6.05

# 特開昭62-265279 (251)

#### 実施例88

15-(m-フルオロフエニル)-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレン PGI<sub>2</sub>メチルエステル(272) かよびその15-エピ体(273)



15-(m-フルオロフエニル)-15-オキソ-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インターm-フエニレンPGI<sub>2</sub>メテルエステル,11-ペンソアート(2.00128,4.00mmo4)をメタノール(50配)に帮かし、三塩化セリウム・7水和

後機縮すると1.98248の油状物が得られた。 この曲状物をカラムクロマト グラフィー ( ンリカ ゲル:酢嬢エチル/シクロヘキサン,6:1)に よつて精製すると、始めに低値性の15- (m-フルオロフエニル) - 15 - エピ - 2.5,6, 7 . 1 6 . 1 7 . 1 8 . 1 9 . 2 0 - ノナノル -4-オキサー4 . 8 - インター m - フエニレン PGI<sub>2</sub> メチルエステル(765.5号、 1.9 1 mmol) が485の収率で得られた。これを節波エテルノ シクロヘキサン(2:1)から再結晶すると無色 針状晶が得られた。 続いて高極性の 留分から 15 - ( m - フルオロフエニル ) - 2 . 5 . 6 . 7 . 16,17,18,19,20-/ナノル-4-オキサー4.8-インターm-フエニレンPGI, メテルエステル(74899、 1.89m mol )が 47多の収率で得られた。これを酢酸エテル/シ クロヘキサン(2;1)から再結晶すると無色針 状晶が得られた。とれらの構造は以下のデータよ

物(1.78848、4.80 mmol)を加えて形かし、-10 Cで授字している中へ水素化ホウ集ナトリウム(50.4号、1.20 mmol)を加えて、30分間提字した。反応混合物に水(40 ml)を加え、機縮した後、酢酸エチル(40 ml×3)で抽出した。有機層を合わせて水(100 ml)、塩和食塩水(100 ml)で洗い、無水硫酸ナトリウム(358)で乾燥した後、養細すると、2.2078;8の曲状物が得られた。

次にこの油状物をペンセン(10㎡×2)で共 赤した後、無水メタノール(15㎡)を加えて超 かし、5.22規定のナトリウムメトキシド(0.23 が、1.20mmoe)を加え、アルゴン気流下室温 で一夜挽拝した。反応混合物に酢酸(0.4㎡)を 加え、漁縮した後、残液に水(15㎡)を加えて 酢酸エテル(15㎡×3)で抽出した。有機層を 合わせて水(50㎡)、飽和食塩水(50㎡)で 洗い、無水砒酸ナトリウム(20g)で乾燥した

#### り確認した。

1 5 - (m-フルオロフエニル) - 2 , 5 , 6 ,
7 , 1 6 , 1 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - ノナノル 4 - オキサ - 4 , 8 - インタ - m - フエニレン
PGI, メチルエスチル

m.p. 1 4 3.5 - 1 4 4 T

1R(KBr法): 3250,2980,2950,2910, 2880,1755,1610,1583. 1480,1457,1369,1285. 1242,1204,1183,1154, 1114,1064,1025,1005, 983,964,944,915,885, 865,830,780,755,723,

NMR(400MHz, CDCL<sub>3</sub>, 8): 1.98-2.06(1H, 65広 いま), 2.02-2.08(1H, m), 2.24 -2.29(1H, 幅広いま), 2.50-2.57 (1H, m), 2.59-2.68(1H, m),

特開昭62-265279 (252)

3.48 - 3.53(1H.m).3.78(3H, s).3.94 - 4.03(1H,m).4.71(2 H.s).5.18 - 5.26(2H.m),5.73 - 5.83(2H.m),6.68 - 6.75(3H, m).6.96 - 7.03(1H.m).7.10 -7.18(2H.m).7.31 - 7.37(1H,m)

MASS(EI 法.m/+): 414(M+)

高分解能マススペクトル

計算値 (C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>O<sub>6</sub>P, M<sup>+</sup>) 414.1478 実網値 (M<sup>+</sup>) 414.1489 15-(m-フルオロフエニル)-15-エピー 2,5,6,7,16,17,18,19,20 - ノナノル-4-オ中サ-4,8-インターm-フエニレン PGI<sub>2</sub>

m.p. 93-94T

IR(KBr 法): 3470,2950,2900,2854, 1725,1612,1583,1482, 1453,1431,1370,1290,

突施例8 9

1 5 - (m-フルオロフエニル) - 2 , 5 , 6 , 7 , 1 6 , 1 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - ノナノルー 4 - オキサー4 , 8 - インターm - フエニレン PGI<sub>2</sub> (274)

15-(m-フルオロフエニル)-2.5.6.
7.16.17.18.19.20-ノナノル4-オキサ-4.8-インチ-m-フエニレン
PGI<sub>2</sub> メチルエステル(217.2%,0.55mmoL)
をメタノール(10ml) に耐かし、1規定水酸化ナトリウム水溶板(2.7ml,2.7mmoL)を70元、

1274.1260.1238.1188,
1160,1138.1105,1069,
1025,1003.984,970,
915.885.861.843.799,
763.730.700,630,608cm<sup>-1</sup>
NMR(400MHz,CDCL<sub>3</sub>,8): 1.77-1.80(1H、幅広

(1H.m), 3.78(3H.m), 3.51-3.55 (1H.m), 3.78(3H.m), 3.51-3.55 (1H.m), 3.78(3H.m), 3.97-4.03(1H.m), 4.71(2H.m), 5.20-5.28(2H.m), 5.77-5.86 (2H.m), 6.71-6.80(3H.m), 6.97-7.03(1H.m), 7.10-7.17 (2H.m), 7.31-7.38(1H.m)

MASS(EI 法. m/•): 414(M+)

高分解能マススペクトル

計算值(C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>O<sub>6</sub>F, M<sup>+</sup>) 414.1478 突砜値(M<sup>+</sup>) 414.1475

アルゴン気流下室温で3時間接押した。反応混合物に1規定塩酸(2.7 %)を加え、さらに水(10%)を加えて酢酸エチル(10%×3)で抽出した。有機層を合わせて水(30%)、飽和食塩水(30%)で洗い、無水硫酸ナトリウム(10%)で乾燥した緩緩すると15-(m-フルオロフエニル)-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インターm-フエコレンPGI2(208.2%,0.55mmo4)が単一生成物として定量的に待られた。とれを酢酸エチル/n-ヘキサン(1:1)から再結晶すると無色針状晶が得られた。この構造は以下のデータより超認した。

m.p. 130 C (dec.)

IR(KBr 法): 3400(3700~2220),2920.
1730.1620,1591,1482,
1462,1428,1380,1344.
1300,1283,1237,1186.

特開昭62-265279 (253)

1163,1104,1077,1022, 970,960,941,910.886, 860,830,784,765,732, 700,622cm<sup>-1</sup>

NMR(400MH\*, CDC23, ゆ): 1.98-2.06(1H.m),
2.37-2.43(1H,m), 2.58-2.69
(1H.m), 2.0-4.4(3H.幅広い。),
3.42-3.46(1H.m), 3.88-3.93
(1H.m), 4.66(2H.。), 5.155.25(2H.m), 5.70-5.81(2H,
m), 6.67-6.75(3H,m), 6.936.98(1H.m), 7.12-7.19(2H.

MASS(EI 法、m/e): 364(M<sup>+</sup>-2H<sub>2</sub>O) 高分解能マススペクトル

計算值(C<sub>22</sub>H<sub>71</sub>O<sub>4</sub>F, M<sup>+</sup>-2H<sub>2</sub>O) 364.1111 実別値(M<sup>+</sup>-2H<sub>2</sub>O) 364.1115

m),7.29-7.37(1H,m)

3.2 mmol)を加え、アルゴン気流下室温で3時間撹拌した。反応像合物に1規定塩酸(3.2 ml)を加え、さらに水(10 ml)を加えて、酢酸エチル(10 ml×3)で抽出した。有機脂を水(30 ml)、 粒和共塩水(30 ml)で洗い、無水硫酸ナトリウム(10 g)で乾燥した後濃糖すると15-(m-フルオロフエニル)-15-エピ-2,5・6・7・16・17・18・19・20・ノナノル-4-オキサ-4・8・インターm-フエニレンPGI2(240.8 ml・0.63 mmol)が単一生成物として定量的に得られた。これをTHF/n-ヘキサン(1:1)から再結晶すると無色針状晶が得られた。この構造は以下のデータより確認した。

m.p. 155 C (dec.)

IR(KBr 法): 3400(3700~2200).2920. 1720.1620.1585.1481. 1463.1443.1430.1379. **実施例90** 

15-(m-フルオロフエニル)-15-エピ
-2.5.6.7.16.17.18,19,
20-ノナノル-4-オキサ-4.8-4ンター
m-フエニレン PGI<sub>2</sub>(275)

15-(m-フルオロフエユル)-15-エピ
-2.5.6.7.16,17.18,19.
20-ノナノル-4-オキサ-4.8-インター
m-フエユレン PGI<sub>2</sub> メナルエスナル (250.3

P.0.63 mmoと)をメタノール (10 ml) に利
かし、1規定水酸化ナトリウム水剤液 (3.2 ml,

1340.1310.1290.1272.

1241.1220.1200.1163.

1119.1084.1072.1022.

965.953.940.906.883.

871.858.831.786.768.

743.730.701.625.600cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHz, CDC25, 3): 1.97~2.07(1H, m),
2.43~2.51(1H, m), 2.57~
2.67(1H, m), 2.0~4.6(3H, 幅

広いま), 3.43~3.48(1H, m),
3.89~3.94(1H, m), 4.65(2H,
a), 5.13~5.22(2H, m), 5.72
~5.88(2H, m), 6.70~6.78(3H,
m), 6.92~6.98(1H, m), 7.12
~7.18(2H, m), 7.28~7.36(1H,
m)

MASS(EI 法. m/·):364(M+-2H2O)

高分解能マススペクトル

計算値 (C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub>F. M<sup>+</sup>-2H<sub>2</sub>O) 364.1111 実調値 (M<sup>+</sup>-2H<sub>2</sub>O) 364.1085

## 実施例91

15-(m-トリフルオロメチルフエニル)2,5,6,7,16,17,18,19,20
-ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-mフエニレン PGI,メチルエステル(278) 及びその
15-エピ体(277)

15-(m-トリフルオロメチルフエニル)-15-オキソ-2,5,6,7,16,17,18,

叫×3)で抽出した。有機層をあわせて水(50 mb)、 窓和食塩水(50mb)で洗い、無水硫酸ナ トリクムで乾燥した後過離すると1.00分の油状 物が得られた。との柏状物をカラムクロマトグラ フィー(シリカゲル:酢酸エテル/シクロヘキサ ン=6/1 )で精製すると、初めに低低性の15-(ロートリフルオロメチルフエニル) - 15 - エ 2-2.5.6.7,16.17.18,19, 20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インター m - フエニレン  $PGI_2$  メチルエステル ( 2.9~9.6  $\varphi$  , 0.5 9 mmol ) が26.3 多の収率で得られ、税い て高値性の15・(m-トリフルオロメテルフェ  $= \lambda$ ) - 2 , 5 , 6 , 7 , 1 6 , 1 7 , 1 8 , 19. 20-ノナノル・4-オヤサ・4.8-インター m - フエニレン PGI, メチルエステル(2627号, 0.57 mmol) が25.2 多の収率で得られた。と れらの構造は以下のデータにより確認した。

19,20-ノナノル・4-オキサ・4,8-インターm-フェニレンPGI2 メナルエステル、11-ペンプアート(1.27118、2.25 mmol)をメタノール(50 ml)に形かし、三塩化セリウム・7水和物(837号、2.25 mmol)を加えて形かし、水冷下撹拌している中に水素化ホウ素ナトリウム(33.8号、0.89 mmol)を加えて10分間撹拌した。反応混合物に水(10 ml)を加え、機縮した後水(10 ml)を加えて酢酸エナル(30 ml×3)で抽出した。有機層をあわせて水(50 ml)、飽和食塩水(50 ml)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、機縮すると1.27 gの油状物が得られた。

次にこの油状物を無水メタノール(40 ml)に 群かし、5.22 規定のナトリウムメトキシド(47 メレ,0.25 mmoと)を加え、アルゴン下室風で一 晩攪拌した。反応混合物に酢酸(0.1 ml)を加え、 醤却した後水(30 ml)を加え、酢酸エチル(30

15-(m-トリフルオロメチルフエニル)-2.
5,6,7,16,17,18,19,20-ノ
ナノル-4-オキサ-4.8-インタ-m-フェ
ニレンPGI2 メテルエステル

m·p· 84.5~86.0℃ (アセトン/n - ヘキサン = 1/1 より再結晶)

IR (RBr法): 3545.3380.2960.2900.

2860.1760.1740.1615.

1585.1485.1455.1435.

1385.1330.1300.1235.

1190.1155.1110.1065.

1020.978.958.940.900.

882.852.825.800.760.

720.698.600cm<sup>-1</sup>

NMR(400 MHz.CDCL<sub>3</sub>, る): 1.91-1.98(1H. 幅 広いを).204-2.13(1H.m), 2.28-2.34(1H. 幅広いを).2.51 -2.58(1H.m).2.62-2.71(1H.

特開昭62-265279 (255)

m), 3.47 - 3.52(1H, m), 3.78
(3H, s), 3.96 - 4.05(1H, m),
4.71(2H, s), 5.16 - 5.26(1H,
m), 5.29 - 5.37(1H, m), 5.76 5.88(2H, m), 6.67 - 6.76(3H,
m), 7.47 - 7.68(4H, m)

MASS(EI法 m/e): 464(M<sup>+</sup>)

届分解能マススペクトル:

計算値(C<sub>2 a</sub>H<sub>2 3</sub>O<sub>4</sub>F<sub>5</sub>, M\*) 464.1446
実例値(M\*) 464.1466

15~(m-トリフルオロメチルフエニル)-15
-エピ-2,5,6,7,16,17,18,19,
20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インター
m-フエニレンPGI<sub>2</sub>メチルエステル
m.p. 133.0~134.5℃(アセトン/n-ヘキサン
= 2/3より将紹品)

1R(KBr法): 3320,2975.2920,2870, 1755,1615.1590,1485,

実施例92

15-(m-トリフルオロメチルフエニル)2.5,6,7,16,17.18,19,20
- ノナノル-4-オキサ-4,8-インチ-mフエニレンPGI<sub>2</sub> (278)

278

15-(m-トリフルオロメチルフエニル)2,5,6,7,16,17,18.19,20
-ノナノル-4-オやサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI<sub>2</sub>メテルニステル(165.4%,
0.36 mmol) をメタノール(20 ml) に磨かし、
1 規定の水酸化ナトリウム水格酸(1.1 ml, 1.1

1458.1435.1370.1332.
1305.1285.1255,1222,
1190.1165.1118,1065.
1020.980.960.935.885.
850.808.780.760,745,
708.685.655cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHz, CDC L<sub>3</sub>, 8): 1.56(1 H, a), 1.68
- 1.77(1 H, 低広い。), 2.042.18(2 H, m), 2.52-2.69(2 H,
m), 3.51-3.57(1 H, m), 3.78
(3 H, a), 3.96-4.05(1 H, m),
4.72(2 H, a), 5.20-5.27(1 H,
m), 5.31-5.36(1 H, m), 5.775.92(2 H, m), 6.69-6.78(3 H,
m), 7.47-7.71(4 H, m)

MASS(EI法, m/o): 464(M<sup>+</sup>) 高分解能マススペクトル:

計算催 (C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>O<sub>4</sub>F<sub>5</sub>, M<sup>+</sup>) 464.1446 突剤催 (M<sup>+</sup>) 464.1462

mmo4)を加え、アルゴン下1晩後拌した。反応混合物に1規定塩酸(1.1 ml)を加え、さらに水(30 ml)を加えて能酸エチル(30 ml×3)で油出した。有機層をあわせて水(60 ml)、飽和食塩水(60 ml)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した張酶細すると15~(m~トリフルオロメチルフエニル)~2・5・6・7・16・17・18・19・20~ノナノル・4~オキサ・4・8~インターm~フエニレンPGI2(139.5 ml・0.31 mmo4)が単一生成物として定量的に得られた。との構造は以下のデータにより確認した。m・p・156.0~158.0 で(アセトン/10~~キサン=1/1より再結晶)

IR(KBr法): 3440,2925,1725,1615.
1588,1485,1462,1432,
1380,1350,1328,1290,
1240,1178,1110,1065.
1020,980,940,898,855,

特開昭 62-265279 (256)

6.62-6.74(2H.m).7.45-7.73

MASS(EI法、m/•): 450(M<sup>+</sup>) 高分解能マススペクトル:

(4H,m)

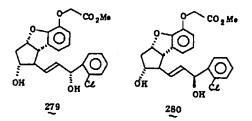
計算值(C<sub>2.5</sub>H<sub>2.1</sub>O<sub>4</sub>F<sub>3</sub>, M<sup>+</sup>) 450.1290 突測値(M<sup>+</sup>) 450.1280

(以下余白)

和物(0.90g, 2.42 mmot) を加えて脅かし、 - 1 4 ℃で撹拌している中に水梨化ホウ果ナトリ ウム ( 5 2.5 甲 , 1.3 9 mmol ) を加えて、1 時 間提押した。反応混合物に水(1044)を加えて **桜峡を留去した後、酢酸エチル(50g)を加え、** 得られた沈殺をハイフロスーパーセルでろ通した。 沈殿をさらに節頭エチル(50 dl×3)で洗浄し、 ついで酢酸エテル酒を合わせて飽和改塩水(50 18 )で洗い、無水碗酸ナトリウムで乾燥後、濃緑 すると抽状物が得られた。ペンセン共沸(20㎡ ×3)、放圧により乾燥した後、無水メタノール (50g )に辞かし、ナトリウム-メトヰシド (5.22規定、0.05 ml, 0.26 1 m mol) を70 え、アルゴン下盆温で一晩後拌した。反応混合物 に酢酸( 0.1 ㎡ )、 ジアソメメンのエーテル格板 (10㎡)を加え、機稲した。これに水(30㎡) を加え、酢酸エテル(30m/×4)で抽出した。 ついで酢酸エナル膳を飽和食塩水(50g)で洗

#### 実施例93

15-(0-クロロフエニル)-2,5,6,
7,16,17,18,19,20-ノナノル4-オキサ-4,8-インターm-フエニレン
PGI<sub>2</sub> メチルエステル(279) およびその15-エピ体(280)



15-(o-クロロフエニル)-15-オキソ
-2,5,6,7,16,17,18,19,
20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インター
m-フエニレンPGI<sub>2</sub> メテルエステル,11-ペ
ンソアート(1,298,242mmol)をメタノ
ール(5.0 ad) に形かし、三塩化セリウム・7水

い、無水硬像ナトリウムで乾燥後盛期すると他状物が得られた。との油状物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:酢酸エチル/シクロヘギサン=5:1)で分離情製すると、低低性の留分として15-(。-クロロフエニル)-15-エピー2・5・6・7・16・17・18・19・20・ノナノルー4-オギサー4・8・19・20・ノナノルののではで留分として15-(。-クロロフエニル)-2・5・6・7・16・17・18・19・20・ノナノルー4-オギサー4・8・1ンターmーフエニレンPGI2メチルエステル(0・4)がよった。エステル(0・4)がよったのは違は以下のデータにより確認した。

15-(0-クロロフエニル)-2.5.6.7.16. 17.18.19.20-ノナノル-4-オキサ-4.8-インタ-m-フエニレンPGI、メチルエステル

## 特開昭 62-265279 (257)

m·p· 120℃ (酢酸エテルとシクロヘキサンか ら再稿品、無色針状結晶)

IR(KBr法): 3380.1735.1618.1588. 1482.1460.1435.1278. 1260.1235.1192.1113.

7 3 0 cm - 1

NMR(400MHz, CDC 25, 3): 2.01-2.09(1H.m),
2.28-2.33(1H.幅広いま).2.44
-2.52(1H.m), 2.58-2.68(2H.m), 3.45-3.51(1H.m), 3.77
(3H.s), 3.92-4.00(1H.m),
4.70(2H.s), 5.15-5.22(1H.m), 5.61-5.67(1H.m), 5.675.74(1H.m), 5.63(1H.dd, J
=6.35, 2.45Hz), 5.71(1H, dd,
J=15.14, 6.35Hz), 5.83(1H,

6.7 4 (3 H, m), 7.2 1 - 7.4 0 (3 H, m), 7.5 6 - 7.6 0 (1 H, m)

MASS(EI法、m/e): 430(M<sup>+</sup>)

高分解能マススペクトル

計算値(C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>O<sub>4</sub>CL,M<sup>+</sup>) 430.1183 実際値(M<sup>+</sup>) 430.1164

1 5 - ( o - クロロフエニル ) - 1 5 - エピ - 2. 5 . 6 . 7 . 1 6 . 1 7 . 1 8 . 1 9 . 2 0 - ノ ナノル - 4 - オキサ - 4 . 8 - インターm - フェ ニレン PGI<sub>2</sub> メテルエステル

m.p. 113~114℃(酢酸エチルとシクロヘギサンから再結晶、無色針状結晶)

NMR(400MHz.CDC43,8):1.85-1.94(1H,幅広

dd. J=15.14,8.79H:),6.65-

(1 H.m), 2.03-2.11(1H.m),
2.28-2.33(1H, 年広い。),
2.49-2.56(1H.m), 2.57
-2.66(1H.m), 3.50(1H,
t, J=8.30Hx), 3.78(3H.
s), 3.92-3.99(1H.m),
4.71(2H.s), 5.18-5.24
(1H.m), 5.63-5.68(1H.m),
6.69-6.80(3H.m), 7.22
-7.38(3H.m), 7.56-7.61

MASS(EI 法、m/·): 430(M+)

高分解胞マススペクトル

 計算値(C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>O<sub>4</sub>C2. M<sup>+</sup>)
 430.1183

 契測値(M<sup>+</sup>)
 430.1167

(1H.m)

#### 突施例94

15-(0-クロロフエコル)-2,5,6,7,16・17、18、19、20-ノナノル-4-オキサ-4、8・インターm-フエニレンPGI<sub>2</sub> (281)

15-(o-クロロフエニル)-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インターm-フエニレンPGI2メテルエステル(121.4号,0.282mmol)をメタノール(20 W)に俗かし、水餃化ナトリウム水榕板(1 規定,0.85 W,0.846mmol)を加え、アルゴン下室画で一晩撹拌した。

特開昭62-265279 (258)

反応混合物に塩酸(1規定、 0.85 ml)を加え、メタノールを留去し、水(10 ml)を加えて酢酸エテル(30 ml×4)で抽出した。ついで酢酸エテル債を飽和食塩水(50 ml)で洗い、無水健康ナトリウムで乾燥後、腰飼すると15 - (。 - クロコスニル) - 2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル・4-オキサ・4.8-インターm・フエニレン PGI 2が単一生成物として117.7 mp得られた(収率100 ml)。この構造は以下のデータにより確認した。

m·p· 1 4 7 ~ 1 4 9 ℃ ( アセトンとョーヘキサンから丹碚晶、無色針状組晶 )

IR(KBr姓): 3430.2980.1736.1626. 1598.1490.1470.1438. 1381.1348.1280.1238. 1183.1101.1063.1048. 1016.960.945.860.765. 750.732.710.636cm<sup>-1</sup>

# **奖施例95**

15-(0-クロロフエニル)-15-エピー
2.5.6.7.16.17.18.19.20
-ノナノル-4-オキサ-4.8-4ンターm-フエニレン PGI<sub>2</sub> (282)

282

15-(0-クロロフエニル)-15-エピー
2,5,6,7,16,17,18,19,20
-ノナノル-4-オキヤ-4,8-インターmフエニレン PGI<sub>2</sub> メテルエステル (278.8 %),
0.647 mmol) をメタノール (30 M) に倍かし、水酸化ナトリウム水倍酸 (1 規定、1.94 M)。

NMR(400MHz, CDC L<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub> SCD<sub>8</sub>, 8): 1.9 4 - 2.0 5
(1 H, m), 2.3 0 - 2.4 0 (1 H, m),
2.5 7 - 2.7 0 (2 H, m), 3.2 5 - 4.3 5
(4 H, 幅広いm), 4.6 4 (2 H, \*),
5.1 1 - 5.2 0 (1 H, m), 5.5 3 - 5.6 5
(2 H, m), 5.7 8 - 5.8 8 (1 H, m),
6.5 1 - 6.7 3 (3 H, m), 7.1 8 - 7.2 5
(1 H, m), 7.2 7 - 7.4 0 (2 H, m),
7.6 2 - 7.7 0 (1 H, m)

MASS(E1法・m/e): 416(M<sup>+</sup>) 高分解能マススペクトル

> 計算値(C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>O<sub>6</sub>CL, M<sup>+</sup>) 416.1026 実測値(M<sup>+</sup>) 416.1047

#### <del>男物例9-5</del>

1.94 mmol)を加え、アルゴン下室風で一晩機伴した。反応進合物に塩酸(1 規定 , 1.94 ml)を加え、メタノールを留去した後、水(20 ml)を加えて、酢酸エテル(30 ml×4)で抽出した。ついで酢酸エテル層を飽和食塩水(50 ml)で洗い、無水锅暖ナトリウムで乾燥後、濃蘊すると15-(0-クロロフエニル)-15-エピ-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インターm-フエニレンPGI2 が単一生成物として243.3 ml のれた(収率90.2 ml)。この構造は以下のデータにより確認した。

m.p. 137.5~139.5℃ (アセトンとェーヘキサンから再結晶、無色針状結晶)

IR(KBr法): 3355.3060.2955.2925.
1738.1705.1617.1590.
1567.1483.1461.1435.
1420.1365.1317.1281.

特開昭 62-265279 (259)

1 261, 1 190, 1 166, 1 120, 1063, 1053, 1021, 967, 954, 934, 884, 854, 803, 787, 772, 759, 742, 727, 701, 629, 602 cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHs, CDCL<sub>5</sub> + CD<sub>5</sub>SCD<sub>5</sub>, 3): 1.98-2.08
(1H, m), 2.43-2.52(IH, m),
2.56-2.65(1H, m), 2.98-3.78
(2H. 城広いs), 3.43(1H, t,

J=8.79Hs), 3.85-3.93(1H,

m), 4.62-4.72(2H, m), 5.135.20(1H, m), 5.59-5.69(2H,

m), 5.85(1H, dd, J=15.14,
5.86Hs), 6.68-6.77(3H, m),
7.20-7.38(3H, m), 7.58-7.64
(1H, m)

MASS(EI法.m/o); 416(M+)

フエニレンPGI。メチルエステル、11・ペンソ アート ( 1.879 , 3.5 m mol ) をメチノール (80㎡) に潜かし、撹拌しながら、三塩化セリ ウム・7水和物(1.588,4.24 mmo4)を加 えて俗かした。この母合格故を-10℃に冷却し、 水器化ホウ素ナトリウム ( 5 2 Pg , 1.4 mmel ) をゆつくり加え、そのまま20分間提伸した。と の反応退合物を0℃にもどし、組和炭酸水素ナト リウム水溶液(15%)を加え、戸過後、炉瓶を 鉄稲した。機都幾液に水(2014)を加え、酢酸 エテル (50 M×2 回)で抽出し、酢酸エテル層 を水(20ml×1回)及び飽和食塩水(20ml× 1回)で洗い、無水碗餃ナトリウムで乾燥後、濃 縮すると曲状物(1.818)が得られた。次にこ の油状物をアルゴン雰囲気下で無水メタノール (50私) に密かし、ナトリウムメトキシド(5.22 N . 0.2 al , 1.0 4 mmol ) を加え、宝盛で14 時間撹拌した。との反応混合物を能破で中和し、

高分解能マススペクトル

計算値 (C<sub>22</sub>H<sub>2</sub>,O<sub>4</sub>CL,H<sup>+</sup>) 416.1027 実制値 (M<sup>+</sup>) 416.1050

#### 夹脆例96

15-(m-クロロフエニル)-2,5,6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレン PGI<sub>2</sub> メチルエステル(283)とその15-エピ体 (284)

15-(m-クロロフエニル)-15-オキソ -2,5,6,7,16,17,18,19,20 -/ナノル-4-オキサ-4,8-インターm-

最前径、強液に水(20以)を加え、酢酸エチル (50 M×2回)で抽出し、酢酸エチル樹を水 (20 al×1回)及び飽和食塩水(20 al×1回) で洗い、無水流線ナトリウムで乾燥後少額した。 施羅強液をメルク社ローパーカラム(シリカゲル; 作激エチル/シクロヘキサン、2/1)で分離精 製すると、低極性の智分の15~(m-クロロフ エニル)-15-エピ-2,5,6,7,16, 17.18.19.20-/ナ/ル-4-オヤサ - 4 . 8 - インターm - フエニレン PGI。メチル エステル(収置 5 4 5 号 , 1.2 7 mmol,収率37.4 5 ) 及び高値性の留分の15-(m-クロロフエ  $= \mathcal{N}$ ) - 2 . 5 . 6 . 7 . 1 7 . 1 8 . 1 9 . 20 - ノナノル- 4 - オキサ- 4 . 8 - インターm -フェニレン PGI。メナルエステル(収重566号. 1.3 1 mmo L. 収塞 3 8.9 も ) が得られた。 これら の構造は以下のデータにより確認した。

## 特開昭62-265279 (260)

1 5 - ( m - クロロフエニル ) - 2 . 5 . 6 . 7. 1 6 . 1 7 . 1 8 . 1 9 . 2 0 - ノナノル - 4 -オキサ - 4 . 8 - インタ - m - フエニレン PGI<sub>2</sub> ノテルエステル

m.p. 1348~135.5℃ ( 再結晶溶膜、酢酸エチ ル/n - ヘキサン, 2/1 )

IR(KBr法): 3250.2970.2930.1755.

1610.1595.1570.1480.

1460.1425.1370.1290.

1235.1210.1190.1155.

1120.1105.1070.1030.

1005.985.970.960.950.

880.860.830.780.780.

NMR(400MHz, CDCL<sub>3</sub>, 8): 2.0 - 2.1 (1H.m), 2.48 (1H,q,J=8.1Hz), 2.5 - 2.9 (3H.m), 3.47 (1H,t,J=8.1Hz), 3.77 (3H.s), 3.8 - 4.0 (1H.m),

1410.1370.1345.1305,
1290.1255.1240.1220.
1190.1165.1115.1090.
1045.1010.980.960.935.
920.885.870.850.805,
790.775.755.720.680cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHs.CDCL<sub>3</sub>, 8): 2.0 - 2.2 (2H.m). 2.3
- 2.4 (1H.m). 2.5 - 2.7 (2H.m),
3.51 (1H.t.J=8.3Hz). 3.7 8
(3H.s). 3.9 7 (1H.q.J=7.3
Hz). 4.7 1 (2H.s), 5.1 - 5.3 (2H.m), 5.7 - 5.9 (2H.m), 6.6 - 6.9 (3H.m). 7.2 - 7.4 (3H.m). 7.3 9 (1H.s)

MASS(EI 法、m/e): 430(M+)

元数分析值

計算値(C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>O<sub>6</sub>CL<sub>1</sub>として) 突測値 C(虫) 6 4.1 1 6 4.0 9 H(味) 5.3 8 5.5 3 4.7 (2H, i).5.1-5.3 (2H, m).
5.7-5.9 (2H, m).6.6-6.8 (3H.
m).7.2-7.4 (3H, m).7.39 (1H,

MASS(EI法,m/e):430(M<sup>+</sup>)

元某分析值

計算値(C2xH21O4C21として) 実測値

C (56) 6 4.1 1 6 4.0 8

H(%) 5.38 5.45

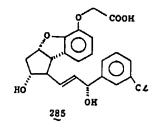
15-(m-クロロフエニル)-15-エピ-2, 5,6,7,16,17,18,19,20-ノ ナノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエ ニレンPGI2メナルエステル

m.p. 128.2~129.6℃ ( 再結晶形媒: 酢酸エチル/ a - ヘキサン、2/1 )

IR(KBr 法): 3270,2970.2920.2860, 1750,1665,1600.1590, 1565,1485,1460,1430,

## 実施例97

15-(m-クロロフエニル)-2.5.5.
7.16.17.18.19.20-ノナノル4-オキサ-4.8-インターm-フエニレン
PGI<sub>2</sub> (285)



15-(m-クロロフエニル)-2.5.6.
7.16.17,18.19,20-ノナノル-4-オキサ-4.8-インダ-m-フエニレンPGI:メテルエステル(302号.0.7 mmol)をメタノール(100%)に耐かし、氷冷下で操件しながら、0.725規定水銀化ナトリウム(7.74%),5.6 mmol)を加え、宝属で2時間提件した。

特別昭62-265279 (261)

反応帶液を緩縮し、水(20g)を加え、1 規定 塩酸で中和し、酢酸エチル(50g×2回)で抽 出し、酢酸エチル増を水(20g×1回)及び熱 和炭塩水(20g×1回)で洗い、無水碗酸ナト リワムで乾燥醤燥した。海解残産をメタノール (2g)、酢酸エチル(1g6)及びn- ヘキサン (1g) で再糖品すると、白色結晶の15-(m - クロコフエニル)- 2、5、6、7、16、17、18、19、20-ノナノル-4-オキサ・4、8 - インターm-フエニレンPGI2 が得られた(収 量280零、0.67mme~、収率96.2多)。この 構造は以下のデータにより確認した。

m.p. 137.4~139.1℃(再結晶形態:メタノール/ 節銀エテル/n - ヘキサン、2/1/1)

IR(KBr法): 3420.2930.1725.1615.

1590,1485,1465,1430,

1380,1350,1320,1290.

1260,1220,1105,1080.

1020.985.970.880.860, 820.780.765.720.705. 670cm<sup>-1</sup>

NMR (400MHz.DMSO, 8): 1.6-1.8 (1H,m), 2.2

(1H,q,J=8.6Hz), 2.4-2.6 (1H,m), 3.41 (1H,t,J=8.6Hz),

3.7-3.9 (1H,m), 4.62 (2H,s),

5.06 (1H,q,J=8.6Hz), 5.10

(1H,d,J=6.6Hz), 4.8-5.0 (1H,m), 5.60 (1H,dd,J=6.6,15.1)

Hz), 5.80 (1H,dd,J=8.6,15.1)

H \* ) . 5.5 - 5.7 (1 H . m) . 6.5 - 6.8 (3 H . m) . 7.2 - 7.5 (3 H . m) . 7.41

(1H.m)

MASS(FAB法 . m/e) 416(M+)

元素分析值

計算値(C<sub>22</sub>H<sub>2</sub>,O<sub>4</sub>C2,として) 突測値 C(物) 6 3.3 8 6 3.1 9 H(物) 5.0 8 5.0 9

突飑例98

15-(m-クロロフエニル)-15-エピー
2.5,6.7,16,17,18,19,20
-ノナノル-4-オキサ-4,8-インターmフエニレンPGI<sub>2</sub>(286)

286

15-(m-クロロフエニル)-15-エピー
2,5,6,7,16,17,18,19,20
-ノナノル-4-オキサー4,8-インターmフエニレンPGI<sub>2</sub> メテルエステル(301 mg,
0.699 mmol)をメタノール(100 ml) に脅かし、氷冷下で撹拌しながら、0.725 規定水蛭

化ナトリウム水溶液(7.72 ml, 5.59 mmoL)を加え、 単温で2 時間批拌した。 反応溶液を優縮後、水(20 ml)を加え、 1 規定塩酸で中和し、酢酸エテル(50 ml×1回)及び数和食塩水(20 ml×1回)及び数和食塩水(20 ml×1回)で洗い、 無水硫酸ナトリウムで乾燥後齢縮した。 御船投液をメタノール(2 ml)、 酢酸エテル(1 ml)及びn - ヘキサン(1 ml)で再結晶すると、 白色結晶の15-(m-クロロフェニル)-15-エピ-2,5-6,7,16,17,18,19,20-ノナノル-4-オキサ・4,8-インターm-フェニレンPGI2 が得られた(収置23.9 ml、0.57 mmoL、収率825)。この構造は以下のデータにより確認した。

m.p. 163.8~165.2℃( 再結晶磁鉄、メタノール/ 酢酸エチル/ n - ヘキサン , 2/1/1 )

IR(KBr 法): 3430,2930,2870,1720, 1625,1590,1490,1465,

特開昭 G2-265279 (262)

1450.1380.1350.1310. 1290.1280,1270,1250. 1200.1105.1075.1060. 1010,990.950,880,850.810, 790.760.720.700.680cm-1

NMR(400MHs.DMSO.6): 1.6 - 1.8 (1 H.m). 2.1 -2.3 (1H.m). 2.4-2.6 (1H.m). 3.43(1H, t, J=9.0Hs), 3.7-39 (1H.m), 4.63(2H.m), 48-49 (1H.m), 5.0-5.2(3H.m), 5.60 (1H, dd, J=6.3, 15.1Hs), 580 (1H.dd.J=83.15.1Hz), 6.6-6.8 (3H, m), 7.2 - 7.5 (3H, m). 7.41 (1H. e)

MASS (FAB法, m/e): 415 (M+-1) 元某分析值

> 計算値(C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>O<sub>6</sub>C4,として) 突測値 6 3 3 8

> > 5.0.8

セリウム・7水和物 ( 1.3 4 8 . 3 6 0 mmol)を

C (%)

6 3. 2 2

H (46)

5.13

加えて-3℃に冷却し、水素化ホク果ナトリウム (5 6.7 mg、 1.50 mmol) を加えた。 - 3 でで 1 0 分間投控した後飽和炭酸水業ナトリウェ水剤 液(20g)を加え、雌縞した。残渣に酢酸エチ ル( t 0 ak)を加えて評渦し、沈殷物を酢酸エチ ル(20ML×2)で洗い、沪蔵を合わせて水(30 NU)、飽和食塩水(30NU)で洗つた。無水硫酸 マグネシウムで乾燥後盛縮した。次に得られた油 状物をアルゴン雰囲気下で無水メメノール(40 all) 化裕かし、この密放にナトリウムメトキシド のメタノール酢液 ( 5.2 2 規定、 0.1 4 nl 、 0.75 mmol)を加え、電温で20時間提拌した。 この皮応報を酢酸で中和し、仮絡後水(40㎏) を加え、酢酸エチル(80g。20g×2)で抽 出した。有機層を合わせて飽和食塩水(40m) で洗い無水鼠却マグネシウムで乾燥し、濃燥した。 得られた典能をメルク社ローバーカラム(シリカ

## 実施例99

15-(p-9007xxx)-2,5,6, 7,18,17,18,19,20-/ナノル - 4 - オキサー 4 、8 - インターm - フエュレ ンPGI2メチルエスナル(281)およびその 15-エピ体(288)

15~(p-クロロフエニル)-15-オキソ -2.5.6,7.16,17,18,19. 20-ノナノルーもーオキサーも、8-1ンター mーフエニレンPGI2メチルエステル、11-ペンソアート(160g、300mmol)をメタ ノール(120點)に巻かし、この溶液に三塩化

グル:酢酸エチルノシクロヘキサン=2:1)で 分離複製すると、低衡性の留分として白色結晶の 15-(p-/007x=\nu)-15-x\nu\_2. 5.6.7.16.17.18.19.20-/ ナノルー4ーオキサー4 . 8 - 1 ンターmーフェ ニレンPGI2メナルエスナル(5 4 9 Pg、1.27 mmol、収率 4 2 3 %)および高極性の留分とし て白色結晶の15-(p-クロロフエニル)-2. 5.8.7.16.17.18,19.20-/ ナノルーチーオキサーチ、8-インターローフェ ニレンPGI。メナルエスナル (500叫、1.16 mmol、収率3 & 1%)が得られた。これらの機 造は以下のデータにより確認した。

15-(ワークロロフエニル)-2.5.6. 7, 18, 17, 18, 19, 20-/+/~ - 4 - オキサー 4 . 8 - インメー m - フエニレ ンPGI₂メナルエステル

m.p. 101~102℃(エタノール/酢酸エ

# 特開昭62-265279 (263) チルから再結ね) J = 6.4, 7.3, 140 Hz), IR (KBr法): 3300,2930,1780. 3.48 (1H, t, J-8.5 1600,1480,1450, Hz), 378(3H, s), 1410,1370,1330, 19~40(1H,m), 1280,1250,1210. 4.71 (2H, s), 5.15 1180,1160,1100. ~ 5.25 (2H,m), 5.7 3070,1030,1010, ~ 5.8 (2 H , m), 6.65 970,950,890,850. ~ 6.8 (3 H, m), 7.3 830,800,780,740. ~ 7.4 (4 H , m) 720,700,600,550, MASS(EI法、m/e):430(M+) 490.480cm-1 元果分析 計算値(C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>O<sub>6</sub>Clとして) NMR (400MH2. CDC12, 8): 208 C : 6 4.1 1 (1H, ddd, J-49, C: 6 3.9 7 83,140Hz). 216 H: 5.3 8 H: 5.4 1 (1H,d,J-5.4Hg), 15-(p~クロロフエニル)~15~エピー 237(1H,d,J-34 2,5,6,7,16,17,18,19, 20-/ナノルー4-オキサー4,8-1ンタ Hz), 245~255(IH. m), 263(1H.ddd. ~m - フェニレン PGI 2 メチルエステル

	,,,	m 7 = 77 : d : 2 / 7 / 2 = 2 / 2
	5 1 ℃(酢酸エチルノヘキサ	
m.p. 180~1	3 1 して印献エテルノベキサ	132Hz), 150(1H
ンから再榜品)		t , J = 7. 7 Hz ) , 3. 7 8
IR(KBr进)	3490,2960,2900,	( 3 H . s )., 3.9 ~ 4.0
	1700,1620,1590.	(1H.m), 471(2H
	1490,1470,1435.	a), 5.1 ~ 5.2 S ( 2 H .
	1400.1380.1330.	m), 5.7 5 (1 H, dd,
	1300,1280.1270.	$J = 7.7 \cdot 15.4 \text{ Hz}$ ),
	1200.1170.1110.	5.80(1 H . d d . J -
	1090.1070.1010.	5.4 . 1 5.4 Hz ) . 6.7
	980.350.870.860.	~ 6.8 (3 H . m ) . 7.3 ~
	820.800.790.770.	7. 4 ( 4 H . m )
	730.610.590.550.	MASS(EI法、m/e);430(M <sup>+</sup> )
	4 9 0 cm <sup>-1</sup>	元素分析
NMR ( 4 0 UMH z	. CDC13 . 8 ) : 2 0 ~ 2 1	計 製値(C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> O <sub>6</sub> C1として) 契 類値
	(2 H . m), 23~24	C: 64.11 C: 64.05
	(1H,m); 253(1H,	H: 5.38 H: 5.40
	q . J = 7. 7 Hz ) , 2. 6 1	突施例 1 0 0

15-(p-/007エニル)-2.5.6.

( 1 H . d t . J = 6.8 .

# 特開町62-265279 (264)

7 . 1 6 . 1 7 . 1 8 . 1 9 . 2 0 - ノナノル - 4 - オキサー 4 . 8 - 1 ンターm - フェニレ ンPG I 2 ( 28 9 )

2 8 9

15-(p-クロロフエニル)-2.5.6.

7.16.17.18.19.20-ソナノルー
4-オキサー4.8-4ンターm-フエニレン
PGI2メナルエスナル(200吋.0.464mmol))
をメタノール(20元)に高かし、この存在に1
規定の水関化ナトリウム水溶液(3元.3mmol)・
を加え、電温で14時間撹拌した。反応複合物を
遊励し、残液に水(20元)を加え、1規足塩酸
(3元)にて中和し、酢酸エナル(80元.20元)

×2)で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗い。無水便酸マグネンウムで乾燥後機離すると1949の粗結晶が得られた。この粗結晶をエメノールノ酢酸エテルノへキサンで再結晶すると、日色結晶の15-(p-クロロフエニル)-2、5、6、7、18、17、18、19、20-ノナノルー4-オキサー4、8-4ンターm-フエニレンPGI2(1149)、0.273 mmol)が58.8%の収率で得られた。この構造は以下のデータにより確認した。

m.p. 1 3 3 ~ 1 3 5 °C

IR(KBr法): 3430.2930.1730.
1820.1590.1490.
1470.1430.1380.
1350.1290.1200.
11100.1010.980.
870.850.830.810.

NMR ( 4 0 0 MH s . DMSO-d 6 . 8 ) : 1. 7 1 [ 1 B . ddd . J = s. s . 9.3,13.2 Hz),219 1 1 H . q . J - 8 6 Hz ) . 24~26(1H.m), 3.40 (1H.1.J-8.6 Hz).37~38(1H. m).461(2H.s), 48~49(1H.m). 5.0~5.1(1H.m). 5.11(1H.d.J.m.8.4 Hz), 5.5~5.5(1H, m). 5.50(1H.dd. J-64,151Hz). 5.77(1H.dd.J-7.6,15.1 Hz), 6.5~ 6.7 (3 H.m), 7.40

(4H.4)

MASS(EI法、m/e):380(M-2H<sub>2</sub>0)<sup>†</sup> 元素分析

計算値(C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>O<sub>6</sub>Clとして) 異側値

C: 6 3.3 9

C : 6 3.0 7

H: 5.0 8

H: 5.1 5

#### 突旋例 1 0 1

1 5 - ( p - クロロフエニル ) - 1 5 - エピー
2 , 5 , 6 , 7 , 1 6 , 1 7 , 1 8 , 1 9 ,
2 0 - ノナノルー 4 - オキサー 4 , 8 - 4 ンタ
- m - フエニレン PG I<sub>2</sub> ( 2 9 0 )

(290)

15-(p-2007x=\nu)-15-x2-2,5,6,7,16,17,18,19,20

# 特開昭 62-265279 (265)

ーノナノルーもーオキサーも、8~インター皿ー フエニレンPGI2メチルエステル(255mg、 Q592mmol)をメタノール(20%)に密かし、 この群骸に1規定の水酸化ナトリウム水酔液(3) 24.8 mmel)を加え、室傷で4時間提拌した。反応復合 物を作組し、残盗に水(20㎡)を加え、1規定爆散、 (3點)にて中和し、酢酸エチル(80點,20%×2) で抽出した。有機構を合わせて臨和食塩水で洗い、無 水硫酸マグネシウムで乾燥後級超丁ると239時 の租給品が得られた。この租給品をエタノールノ 酢酸エナルで再結晶すると白色結晶の15-(p - クロロフエニル)- 1 5 - エピー 2 , 5 . 6 . 7 . 1 6 . 1 7 . 1 8 . 1 9 . 2 0 - / ナノルー 4 ーオキサー4 、8 ーインターm ーフエニレン PGI2 (112 mg. 0.269 mmol) 54 1 4 % 0 収率で得られた。この構造は以下のデータにより 確認した。

m.p. 1 4 3 ~ 1 4 4 C

5.0~5.15(2H.m),
5.5~5.6(1H.m),
5.60(1H.dd.J~
6.6.15.4Hz).5.77
(1H.dd.J~8.0.
15.4Hz).6.55~6.8
(3H.m).7.38(4H.

MASS(E1法、m/•):380(M-2H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup> 元双分析

計算値(C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>O<sub>6</sub>C1として) 実測値

C : 6 3.3 9

C : 6 3.1 0

H: 5.0 8

H: 5.0 7

# 突施例102

1 8 - メチル- 1 6 - フエニル- 2 、5 、6 、 7 、1 8 、1 9 、2 0 - ヘブタノル- 4 - オキ サー 4 、8 - 1 ンターm - フエニレン PG I 、メ ナルエステル (291) およびその 1 5 - エビ体 IR(KBr注): 3430.2930.1730.
1620.1600.1490.
1470.1430.1380.
1380.1320.1300.
1280.1260.1200.

590,480 cm<sup>-1</sup>

800,790,770,730.

NMR (400 MHz . DMSO-d<sub>6</sub> . b) : 1.71

(1 H . d d d . J - 5.9 .

9.3 . 1 3.2 Hz ) . 2 1 9

(1 H . q . J - 8.8 Hz ) .

2.45~26(1 H . m) .

3.43(1 H . t . J - 8.8

Hz) . 3.7~38(1 H .

m) . 463(2 H . s) .

4.8~49(1 H . m) .

### (292)

2 9 2

1 6 - メテル - 1 5 - オキソ - 1 6 - フエニル
- 2 . 5 . 6 . 7 . 1 8 . 1 9 . 2 0 - ヘブタノ
ルー 4 - オキサー 4 . 8 - インターm - フエニレ
ンPGI2 メテルエステル、1 1 - ペンソアート

# 特開昭62-265279 (266)

(2288.422 mmol)をメタノール(120 14.) に脅かし、この俗液に三塩化セリウム・ 7 水 和物(2058、549 mmol)を加えて-5℃に 冷却し、水器化ホウ果ナトリウム(178時。 4 7 1 mmol)を加えた。- 5 ℃で 2 0 分間提律し た後に飽和反殴水業ナトリウム水溶液(20g) を加え、燐焰した。 改造に酢磨エチル ( 6 0 以) を加え、严適し、花袋物を酢磨エチル(20㎡× 2)で洗い、戸療を合わせて水(40m)、飽和 食塩水で洗つた。無水硫酸マグネシウムで乾燥後 **潑鰯した。得られた油状物をアルゴン雰囲気下で** 無水メタノール(50%)に脅かし、この溶剤に ナトリウムメトキシドのメタノール潜放しる22 規定、0.3 2 M 、 1.6 0 mmol) を加え、 単風で 18時間攪拌した。この反応被を酢酸で中和し、 母級後水(30%)を加え、酢酸エチル(100 叫、20叫×2)で抽出した。有機層を合わせて 飽和食填水で洗い、紙水碗炉マグネシウムで乾燥

し、過越した。得られた烈盗をメルク社ローバーカラム(シリカゲル:酢酸エチルノシクロヘキサンー4:1)で分酸材製すると、低極性の留分として白色結晶の18ーメチルー18ーフエニルー15ーエビー2、5、6、7、18、19、20ーヘブタノルー4ーオキサー4、8ーインターmーフエニレンPGI2メテルエステル(189叫、1.76 mmol、収率41.7%)および高低性の留分として白色結晶の15ーメテルー16ーフエニルー2、5、6、7、18、19、20ーヘブタノルー4ーオキサー4、8ーインターmーフエコレンPGI2メテルエステル(653号、1.49 mmol、収率35.3%)が得られた。これらの構造は以下のデータにより確認した。

1 6 - メナル - 1 6 - フェニル - 2 、5 、6 、
7 、1 8 、1 9 、2 0 - ヘブタノル - 4 - オキサー 4 、8 - インター m - フェニレン PG I<sub>2</sub> メナルエステル

m.p. 1 3 4~1 3 4 5 ℃ (酢健エチルから再 結晶)

IR(KBr 法); 3420.3250.2970.

1615.1590.1490.

1460,1430,1390,

1360.1280.1240.

1210,1200.1180,

1120,1100,1080,

1080.1030.980.

970.890,860.820.

790.780.730.700.

620, 800, 570 cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHz, CDC11, 8): 1.34(3H.

a), 1.35(3H.a),

1.8 ~ 1.9 (1 H . m).

1. 9 8 ( 1 H . ddd . J =

5.3, 9.0, 1 3.8 Hz),

23~25(2H.m),
259(1H, ddd.J6.4, 7.3, 13.8 Hz),
3.7(1H, t. J-9.1
Hz), 3.78(3H, s),
3.75~3.9(1H, m),
4.14(1H, d, J-5.9
Hz), 4.71(2H, s),
5.14(1H, ddd.J5.3, 7.3, 9.1 Hz),
5.45~5.6(2H.m),
6.5~6.65(1H.m),
6.7~6.8(2H.m),
7.15~7.25(1H.m),

7.3~7.4 (4H.m)

MASS(FI佐、m/e):438(M<sup>+</sup>) 元業分析

計算値(C26H30O6として) 契例値

C : 7 1.2 1

C : 7 1.1 6

H : 6.9 0

H: 6.9 2

18-17-18-71-20-18-12-

2,5,8,7,18,19,20-~ 78/

ルー 4 - オキサー 4 。8 - インターm - フエエ

レンPGI<sub>2</sub> メテルエチル

m.p. 1 0 7~1 0 8 ℃ ( 酢酸エチルから 再結

A )

IR(KBr法): 3560.3500.3400.

2970.1740.1720,

1 6 2 0 . 1 5 9 0 . 1 4 9 0 .

1460,1360,1310,

1280,1190,1170,

1110.1070.1020.

980.950.860.

790.760.730.

700.500cm-1

NMR ( 4 0 0 MHs . CDC 1 3 . 8 ) : 1. 3 8

(3H. s), 1.40(3H.

a), 1.5~1.7(2B,m),

200(1H, ddd. J-

5.3, 8.5, 1 3.7 Hz),

235~245(1H.m),

256(1H, ddd, J-

6.4 . 7.3 . 1 3 7 Hz ) .

141(1H.t.J-87

Hz), 37~38(1H.

m), 178(3H.a),

42~425(1H.m),

4.71(2H,s), 5.16

( 1 H . ddd . J - 5.3 .

7.3 . 8.7 Hz) . 5.5 ~ 5.6

(2H.m), 67~68

( 3 H . m ) . 7. 2 ~ 7. 2 5

(1H,m), 7.3~7.4

(4H,m)

MASS(EI法、m/e):438(M<sup>‡</sup>)

元素分析

計算値(C26H30Ogとして)

奖測值

C: 7 1. 2 1

C: 7 1.2 3

H : 6.9 0

H: 6.90

16-メナルー16-フエニルー2.5.6.

7,18,19,20-~ 73/1-4-\*\*

 $\frac{y-4}{8}$  .  $\frac{8-4}{2}$   $\frac{y-m}{2}$   $\frac{y-1}{2}$   $\frac{y-1}{2}$ 

1293)

293

18-14-16-7224-2.5.6.

7.18.19.20-ヘプタノルー4-オキサ ー 4 . 8 ーインターm ーフエニレンPGIz メナル エステル(220町、0502 mmol)をメタノー ル(20㎡)に帮かし、この春液に1規定の水酸 化ナトリウム水器液(3 xf、3 mmol)を加え、 室温で3時間提拌した。反応混合物を優越し、投 遊に水(20ml)を加え、1規定塩酸(3ml)に て中和し、酢酸エチル(30元、15元×2)で 抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗い、 無水気酸マグネシウムで乾燥後、糟縮すると240 9の粗結晶が得られた。この粗結晶をエタノールノ ヘキサンで再結晶丁ると日色結晶の18-メナル -18-7x=1-2.5.8.7.18.19. 20-ヘブタノルー4-オキサー4,8-1ンター mーフエニレンPGI2(170啊、0.401mmol) が19.9%の収率で得られた。この構造は以下のデ ータにより確認した。

m.p. 1 8 7 ~ 1 8 8 C

特開昭 62-265279 (268)

I.R (KBr法): 3350.2970,2870. 1740,1820,1590, 1490.1430.1380. 1290.1250.1200. 1150.1120.1030. 990.970.950,860. 790.780.730.700

NMR ( 4 0 0 MHz . DMS 0-d4 . 0 ) : 1. 2 4 (3 H . a) , 1.2 9 (3 H . s), 165(1H.ddd. J = 5.9, 9.3, 1.3.2 Hg), 20 8 ( 1 H . q . J - 8 4 Hz). 24-285(1H. m), 3.22(1H.t. J-84Hz), 36~37 (1H,m), 405~415 (1H.m), 462(2H,

m), 47~48(2H,m), 495~5.05(1H,m), 5.26 (1 H , d d . J -6.8.15.1 Hz), 5.50 [ 1 H . dd , J - 8 4 . 15.1 Hs), 8.4 2 (1 H, dd: J = 14. 52 Hz), 6671 (1H.d.J-52 Hz), 6.874(1H.d. J = 3.4 Hz), 7.18(1H). t . J = 7. 5 Hz ) , 7. 2 9 (2H.t.J-7.5Hz), 7. 3 9 ( 2 H , d , J = 7. 5 Hx)

4 2 4.1 9 1 5

MASS(EI法、m/e):424(M+) 高分解能マススペクトル 計算值(C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub>M<sup>+</sup>) 4 2 4.1 8 8 6 男副値(M<sup>+</sup>)

### 奥施例104

16-メナルー16-フエニルー15-エピー 2.5.8.7.18.19.20-~ 781 ルーミーオキサーミ 、8 ーインターm ーフエニ V P G I 2 ( 2 9 4 )

16-メチル-16-フエニルー18-エピー 2.5,6.7.18.19,20-ヘプタノル - 4 - オキサー 4 , 8 - 1 ンターm-フエニレン PGI2 メナルエスナル ( 2 2 0 円、 0.5 0 2 mmol) をメタノール(20%)に脅かし、この溶液に1 規定の水酸化ナトリウム水溶液( S m6、 3 mmol) を加え、常盛で3時間提拌した。反応混合物を優

箱し、残渣に水(20ml)を加え、1規定塩酸。 (3 %) 化て中和し、酢酸エチル(30%、15% ×2)で抽出した。有機層を含わせて飽和食塩水 (20%)で洗い、無水硫酸マグネシウムで妨値 後、頒雑すると229号の租結品が得られた。こ の租結晶をエタノールノ酢酸エチルノヘキサンで 丼結晶すると白色結晶の16-メチルー16-フ エエルー15-エピー2,5,6,7,18, 19,20-~ アタノルー 4 - オキサー 4,8-1ンターmーフエニレンPGI<sub>2</sub>(180my、 Q425 mmol)が847%の収率で得られた。こ の構造は以下のデータにより確認した。

m.p. 1 7 3 ~ 1 7 4 °C

IR(KBr法): 3400.2970.1740. 1620.1590.1490. 1480.1430,1300. 1250.1200.1120. 1080.1070.1030.

# 特開昭62-265279 (269)

dd. J = 8.2.15.5 Hz).

6.57 (1 H . t , J = 4.4 Hz) , 6.69 (2 H . d . J = 4.4 Hz) , 7.15 ( 1 H , t , J = 7.3 Hz) ,

7. 2 8 ( 2 H , d d , J =

7. 3 , 7. 8 Hz ) , 7. 3 8 (2 H , d , J = 7. 8 Hz )

MASS(EI法、m/e):424(M<sup>+</sup>) **高分**解能マスペクトル

計算額(C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub>, M<sup>+</sup>) 4 2 4.1 8 8 6 契測値(M<sup>+</sup>) 4 2 4.1 8 8 3

(以下介白)

970.950,860.800.

7 7 0 . 7 3 0 . 7 0 0 cm<sup>-1</sup>

NMR ( 4 0 0 MHz . DMSO-d 6 . 8 ) : 1. 2 3

[3H.s), 1.29(

3 H . s ) , L 8 5 ( 1 H .

ddd . J - 5. 9 . 9. 3 .

1 3 2 Hz ), 2 0 7 ( 1 H.

q , J = 8.2 Hs ) ,  $2.4 \sim$ 

255(1H.m), 3.30

(1H.t.J-82Hz).

3.6~ 3.7 (1H, m).

4.0~4.1(1H,m),

4.62(2H,8),465~

4.75(1H,m), 4.75~

485(1H.m), 495~

5.05 (1 H . m ) . 5.24

(1 H . d d . J - 5.9 .

155Hz), 557(1H.

### **災施例105**

16,16-ジメナル-17-フエニル-2, 5,6,7,18,19,20-ヘプタノル-4 - オキサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI; メナルエステル (295) かよびその15-エピ体 (296)

16, 16 - ジメテル - 15 - オキソ - 17 -フエニルー 2、5、6、7、18、19、20 - ヘプ タノル・4 - オキサー 4 , 8 - インターm - フエ ニレンPGI: メチルエステル、11-アセメート (1.19468, 243 mmol)をメタノール (50 44) に裕かし、三塩化セリウム・7水和物(0.90 8,243 m mol)を加えて溶かし、-15℃で提拌 している中化水素化ホウ米ナトリウム(6 d 0 mg. 1.74 m mo &) を加えて、1 時間攪拌した。反応混 合物に水(10㎡)を加えて溶媒を留去した後、酢 銀エテル(50el)を加え、生じた沈敞をハイフロ スーパーセルでろ過し、その沈服をさらに酢酸エ チル (50x1×3)で洗浄し、ついで酢酸エチル層 を合わせて水(50㎡)および飽和食塩水(50㎡) で洗い、無水硫像ナトリウムで乾燥後濃縮すると 油状物が得られた。ペンゼン共沸(20m×3)、 波圧により乾燥した後、無水メタノール(40ml) **に格かし、ナトリウムメトキシド (5.2 2規定、** 

## 特開昭62-265279 (270)

0.0 2 of, 0.1 0 4 m mol)を加え、アルゴン下塩温で 一晩搅拌した。反応協合物に酢酸を加えてヵH7と し、優裕した後水(20g)を加え、酢酸エテル (50 ad×4)で抽出した。ついで酢酸エチル脂を 水(50㎡)および恕和食塩水(50㎡)で洗い、無 水碗酸ナトリウムで乾燥後磯稲すると油状物が得 られた。とれをカラムクロマトグラフィー(シリ カゲルト昨般エチル/シクロヘキサンコ2:1) で分離精製すると、低極性の留分として16,16 リナナル・17-フエニル・18-エピー2, 5, 6, 7, 18, 19, 20 -ヘプタノル・4ーオキサ - 4 、8 - インターm - フエニレン PG I: メナルエ ステル (0.1 4 8 3 g, 0.3 2 8 m mo.E) 及び高極性の 留分として16.16-ジメナル-11-フェニル-2. 5, 6, 7, 18, 19, 20 - ヘプタノルー 4 - オ キサー4,8~インタ・m~フェニレンPGIzメチ ルエステル (0.17928, 0.396 m mol) か 8-0-8 <del>すの収率で</del>得られた。とれらの構造は以下のデー

> (2H, m), 260-271 (1H, m), 275-283 (1H, m), 342-350 (1H, m), 379 (3H, s), 384 (1H, d, J=7.32Hz), 389-398 (1H, m), 472 (2H, s), 516-524 (1H, m), 562 (1H, dd, J=1513, 830Hz), 573 (1H, dd, J=1563, 7.33Hz), 669-682 (3H, m), 7.15-7.34 (5H, m)

MASS(EI 法、m/e):452(M+)

高分解能マススペクトル

 計算値(C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>, M<sup>+</sup>)
 4522199

 実銅値(M<sup>+</sup>)
 4522188

1 6 . 1 6 - ジメナル - 1 7 - フエニル - 1 5 -エピ - 2 . 5 . 6 . 7 . 1 8 . 1 9 . 2 0 - ヘプダノル - 4 - オキサ - 4 . 8 - インタ - m - フエニレン PGI: メテルエステル 1R(核減法): 3365, 3030, 2960, 2875, タにより確認した。

16,16-ジメチル-17-フエニル-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノル-4-オ キサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI<sub>2</sub>メ チルエステル

m. p. 9 8~9 9 C (酢燉エテルと n - ヘキサンから丹 舶品, 無色針状細晶)

IR(KBr 法): 3330,3020,2950,2860,
1750,1608,1682,1478,
1453,1428,1366,1286,
1203,1166,1175,1168,
1112,1081,1068,1035,
988,962,942,887,852,
825,772,753,721,692,

NMR (400MHz, CDC 13, 8):

0.85 (3H, s), 0.93 (3H, s),

1.50-230 (3H, m), 245-258

1750, 1617, 1592, 1482, 1458, 1437, 1380, 1362, 1288, 1263, 1220, 1191, 1111, 1093, 1068, 1028, 1003, 973, 890, 857, 785, 760, 732, 700, 662cm<sup>-1</sup>

NMR (400MHs, CDC 1s, 8):

0.84(3H, s), 0.93(3H, s),
1.50-1.80(2H, MK以s), 203213(1H, m), 248-269(3H, m),
275-283(1H, m), 3.52(1H, t,
J-8.30Hz), 3.79(3H, s), 3.88
(1H, d, J-5.86Hz), 3.90-4.00
(1H, m), 4.67-4.80(2H, m),
5.19-5.28(1H, m), 5.63-5.73
(1H, m), 6.78(1H, dd, J=15.62
Hz, 6.35Hz), 6.68-6.88(3H, m),
7.15-7.33(5H, m)

## 特開昭 62-265279 (271)

MASS(EI法、m/∗):452(M\*) 高分解館マススペクトル

計算値(C17H11O4,M+)

4522199

実測値(M \*)

4522184

### **吳的例106**

16, 10-ジメチル-17-フエニル-2, 5, 6, 7, 18, 19, 20-ヘプタノル-4-オ キサ-4, 8-インタ-m-フエニレンPGI<sub>2</sub>

(297)

297

16,16-ジメナル-17-フエニル-2, 5,6,7,18,19,20-ヘプタノル-4-オ キサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI:メ

1454, 1427, 1361, 1284,
1244, 1191, 1159, 1111,
1074, 1024, 992, 963, 890,
856, 826, 788, 758, 723,

0

NMR (400MHs, CDC1; + CD; SCD; , 8):

0.82(3H, s), 0.92(3H, s),
1.97-208(1H, m), 249-272
(3H, m), 275-284(1H, m),
3.00-450(2H, 特広いs), 3.363.44(1H, m), 3.75-3.91(2H, m),
4.67(2H, s), 5.12-5.20(1H, m),
5.58(1H, dd, J=15.14, 5.79Hz),
5.72(1H, dd, J=15.14, 7.81Hz),
6.68-6.78(3H, m), 7.16-7.34(5H,

MASS(EI 法、m/•):438(M+)

ナルエステル (988 mg, 0.218 mmosl)をメタ
ノール (20 ml) 化形かし、水酸化ナトリウム水

格液 (1規定、0.65 ml, 0.655 mmosl)を加え、
アルゴン下室風で一晩慢拌した。反応混合物に塩酸 (1規定)を加えてpH2とした後メタノール
を留去し、水 (10 ml)を加えて酢酸エテル (20 ml)で油出した。ついで酢酸エテル (20 ml)がよび気和食塩水 (20 ml)で洗い、無水低酸ナトリウムで乾燥後機縮すると、16,16 ージメテルー17-フェニルー2。5,6,7,18,19,20-ヘプタノルー4-オキサー4,8-インターローフェニレン PGIs が単一生成物として956 ms符られた (収率1005)。この構造仕以下のデータにより強縮した。

m. p. 1 4 4 ~ 1 4 5 ℃ (酢飲エチルとn‐ヘキサンから再給品、無色針状制品)

IR(KBr法): 3360, 3025, 2960, 2870, 1732, 1614, 1584, 1479.

高分解能マススペクトル

計算値 (C10H10O4,M+) 4382048

実測値(M<sup>+</sup>) 438.2047

### 実施例107

16,16-ジメチル-17-フエニル-15
-エピ-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタ
ノル-4-オキサ-4,8-インターm-フエニ
レン PG I: (298)

16,16-ジメチル-17-フエニル-15
-エピ-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタ
ノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニ
レンPGI:メチルエステル(1125mg,0249

特開昭62-265279 (272)

mmoleをメタノール(20ml)に移かし、水酸化ナトリウム水解酸(1 規定、0.75ml, 0.746mmole)を加え、アルゴン下室温で一晩撹拌した。反応混合物に塩酸(1 規定)を加えてpH2とし、メタノールを留去し、水(10ml)を加えてが酸エナル(20ml)を抽出した。ついて酢酸エナル解を水(20ml)が出出した。ついて酢酸エナル解を水(20ml)がよび約和食塩水(20ml)で洗い、紙水(酸ナトリウムで乾燥後、波蘭すると16,16-ジメナル-17-フエニル-15-エピ-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノル-4-オギサー4,8-インターm-フエニレンPGI。が単一生成物として980mg得られた(収率90.75)。この構造は以下のデータにより強略した。

m..p. 7.1~7.4℃(旅便エチルとn-ヘキサンか ら丹超茄、米色針状制品)

IR(KBr法): 3380, 3025, 2980, 2885, 1729, 1816, 1591, 1483. 1459, 1436, 1361, 1281.

尖则值 ( M +)

4. 3 8. 2 0 2

### 與施例108

16,16-ジメナル-2,5,6,7,20-ペンタノル-4,18-ジオキサ-4,8-イ ンタ-m-フエニレンPGI:メテルエステル (299) およびその15-エピ体(300)

16, 16-シメチル-15-オキソー2.

1 2 4 5, 1 1 8 5, 1 1 0 8, 1 0 2 5, 9 7 0, 8 5 7, 7 9 2, 7 6 4, 7 2 8, 7 0 1 cm<sup>-1</sup>

MASS(EI 法、m/e):438(M\*) 高分所マススペクトル

(5H, m)

計算値(CaeHaeOe,M+) 4382048

5, 6, 7, 20-ペンタノルー4, 18-ジオキ サー4、8-インターm-フエニレンPGI:メテ ルエステル、11 - ペンソアート(2058、404 m mol)をメタノール(100ml) に絡かし、この格 旅に三塩化セリウム・7水和物(196g, 525 m mo 4)を加えてー25℃に冷却し、水素化ホウ素 ナトリウム (91.7mg, 242mmos)を加えた。 - 25でで10分間批拌した後、飽和炭酸水素ナ トリウム溶液 (204)を加え、濃縮した。残渣に 酢酸エテル(70ml)を加え、炉過し、沈殿物を酢 敏エチル(20⋅4×3)で洗い、逆液を合わせて水 <sup>・</sup> (50 el)、飽和食塩水(50 el)で洗つた。無水 俄酸マグネシウムで乾燥後機縮した。得られた油 状物をアルゴン雰囲気下で無水メタノール (50 ad) に群かし、この溶液にナトリウムメトキシド のメタノール格液(5.22規定、0.31㎡, 1.62 m moss)を加え、72時間投搾した。この反応液 を酢酸で中和し、機稲装酢酸 エガル(70%)を加

# 特開昭62-265279 (273)

え、水(30㎡)で洗つた。水脳を酢酸エチル(15 ×2)で再抽出し、有機関を合わせて飽和食塩水 (50%)で洗い、無水硫酸マグネンウムで乾燥 し、傾躺した。得られた奴盗をメルク社ローバー カラム(シリカゲル:酢酸エチル/シクロヘキサ ン=4:1)で分離有製すると、低低性の留分と して油状の16、16~ジメテル~15~エピー 2, 5, 6, 7, 20-ペンタノル・4, 18-ジオキサー 4、8 - インターm - フエニレン PGI: メチルエステル(618mg、1.52mmol 収率 37.6%)および高低性の留分として白色絵品の 16, 16-ジメナルー2, 5, 6, 7, 20-ペ ンタノルー 4、18-リオキサー 4、8-インタ - m - フエコレン PGI: メチルエステル ( 5 3 7 mg, 1.37 mmol,収出339%)が得られた。こ れらの構造は以下のデータにより確認した。

16, 16-ジメテルー2, 5, 6, 7, 20-ペンタノル・4、18・ジオキサ・4、8・イン

> 5.20 (1H, ddd, J=5.3, 7.0, 8.7Hz) i 5.6 - 5.7 (2H, m) : 6.7 - 6.8 (3H, m)

MASS(EI法, m/e):406(M+)

元常分析

計算値(CzoHzoOrとして) 突侧值

C: 65.01

C: 6 4.8 6

16: 7.44

H: 7.48

16, 18-リメチル-15-エピー2, 5,6, 7,20-ペンタノル・4,18-ジオキサー4, 8 - インターm - フエニレン PG I: メテルエステ

IR(液脉法): 3400, 2950, 1750, 1620. 1590, 1480, 1460, 1290, 1220, 1190, 1100, 1030, 970, 850, 750, 670cm-1

NMR (400MHz, CDC1; , 8):0.92 (6H, s):207 (1H, ddd, J=5.0, 8.5, 13.7Hz); 205-215 (1H, m) : 25-26 (1H,

ターローフエニレン PG [a メチルエステル m.p. 91~92℃(酢酸エチル/ヘキサンから冉結晶) IR(KBr法): 3330, 2970, 2930, 2870. 2800, 1760, 1620, 1590, 1490, 1470, 1430, 1370. 1300, 1210, 1190, 1120, 1030, 1000, 970, 950, 890, 860, 830, 780, 760, 730, 710, 680, 640, 600, 490m-1 NMR (400MHz, CDC1; , 8): 0.92 (3H, a): 0.94 (3H, s): 205 (1H, ddd, J=5.3, 9.0, 138Hz); 24-255 (1H, m); 265 (1H, dt, J=7.0, 13.8Hz); 27 - 28 (1H, m) + 3.24 (1H, d, J -88Hz); 332(1H, d, J=88Hz); 335 (3H, s); 348 (1H, t, J=87 Hz):36-37(1H, m):379(3H, . s) 139-40 (2H, m) 1473 (2H, s) 1

> m); 263 (1H, ddd, J=6.2, 7.3, 137Hz):325 (1H, d, J=88Hz): 333 (1H, d, J=88H2); 338 (3H, s); 35-26(2H, m); 379(3H, s); 39-40 (2H, m) : 472 (2H, s) : 5.22 (1H, ddd, J=50, 7.3, 88H1); 5.65-5.8 (2H, m) 16.7-6.9 (3H, m)

MASS(EI 法、m/·):406(M+)

高分解能マススペタトル

4081992 計算低 ( C : 1 H : 0 O \* , M \*)

吳剛値(M +)

4061971

**実施例109** 

 $18, 16 - 3 \times 7 \times -2, 5, 6, 7, 20$ - ペンタノルー4,18-ジオヤサー4,8-イ ンターm - フエニレン PGI: (301)

# 特開昭62-265279 (274)

16、16-ジメナル-2,5,6,7,20-ペ ンタノルー 4、18-ジオキサー 4、8-インタ - m - フェニレン PG I: メテルエステル (285 mg. 0.702mmos)をメダノール (20ml) に溶か し、この溶液に1規定の水酸化ナトリウム水溶液 (15m, 15mmol)を加え、宝温で3時間提拌し た。反応温合物を濃端し、残欲に水(20㎡)を加 え、1 規定規模 (3.5 元) にて中和し、酢酸エテル (30 ml, 15 ml×2)で抽出した。有機増を合わせ て水(20㎡)、飽和支塩水(30㎡)で売い、無水 硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮すると白色結晶の 16.16-ジメナル-2,5,6,7,20-ペン タノルー4。18-ジオキサー4,8-インターm

> J=166Hs):48-51(3H, m):51 - 5.2 (1H, m) : 5.55 - 5.7 (2H, m) : 6.7 - 6.8 (3H. m)

MASS(EI法、m/+): 392(M+)

高分解能マススペクトル

計算値(Cas Has Or , M+) 3921835

実訓値 (M +)

3 9 2 1 8 1 3

### 実施例110

16, 18-ジメナル-15-エピー2, 5, 6、7、20-ペンタノル-4、18-ジオギサ - 4, 8 - インターm - フエニレンPGI: (302)

16,16-リメナル-15-エピー2,5.

- フエニレン PG I<sub>1</sub> (272 mg, 0.694 mmol) が9895の収率で得られた。この構造は以下の データにより組設した。

m. p. 72~73℃(酢酸エチル/ヘキサンから再結晶) IR(KBr法): 3320, 2960, 2930, 1740, 1720, 1610, 1590, 1490, 1460,

1370, 1300, 1280, 1190, 1160, 1110, 1090, 1030, 1000, 976. 920, 890, 850, 830, 760, 730cm-1

NMR (400MHz, CDC1z, 8):091 (3H, s):092 (3H, s): 201 (1H, ddd, J=51. 85, 137Hz): 24-255 (1H, m); 260 (1H, dt, J=68, 137Hz): 324 (1H, d, J=88Hz) : 332 (1H. d, J=88Hz):335(3H, a):344 (1H, t, J=83Hs) : 385-295 (1H, m) : 398 (1H, d, J=59Hz) : 465 (1H, d, J=166Hs): 471(IH, d,

6, 7, 20-ペンタノル・4, 18-ジオキサ - 4 , 8 - インタ - m - フエニレン PG [ メチル エステル (355mg, Q875mmol) をメタノー ル(204)に溶かし、この溶液に1規定の水酸化 ナトリウム水溶液 ( 4 ml, 4 m moss) を加え、窒温で 4時間機律した。数能に水(20ml)を加え、1規 定塩酸(4回)にて中和し、酢酸エチル(30回。 15 m × 2) で抽出した。有機階を合わせて水(20 ml)、飽和食塩水(30ml)で疣い、無水碗酸マグ ネシウムで乾燥投機縮すると、白色紺晶の15, 16-ジメチル-15-エピ-2, 5, 6, 7, 20-ペンタノルー4, 18-ジオキサー4, 8 - インターm - フエコレン PG Is (314mg, 0.801mmos) が91.5%の収率で得られた。と の構造は以下のデータにより確認した。 m. p. 51~525℃ (酢酸エテルから再結晶)

IR(KBr法):3400, 2960, 1740, 1620, 1590, 1480, 1460, 1370, 1190, 1110,

特開昭 62-265279 (275)

1030, 970, 920, 860, 760, 730m<sup>-1</sup>

NMR (400MHz, CDC 1<sub>3</sub>, 8): 0.91 (3H, s), 0.92

(3H, s): 20-21 (1H, m): 25-27

(2H, m): 325 (1H, d, J=88Hz):

333 (1H, d, J=88Hz): 336 (3H,
s): 345-36 (1H, m): 385-395

(1H, m): 400 (1H, d, J=7.3Hz):
44-48 (5H, m): 515-526 (1H,
m): 56-58 (2H, m): 665-69 (3H,

MASS (EI法 m/e):392(M+)

高分解能マススペクトル

計算値 ( Cal Has Or, M\*)

3921835

奥湖値(M+)

3921810

#### 実施例111

16,16-ジメナル-2,5,6,7-ナト ラノル-4,18-ジオキサ-4,8-インター m-フエニレンPGI:メテルエステル (303)およ

化セリウム-7 水和物 (L68g. 452mmod)を加 えてー25℃に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム (105mg, 278mmol) を加えた。- 25でで 3 0 分間攪拌した後、飽和炭酸水果ナトリウム水 溶液(20ml)を加え、濃縮した。残渣に酢酸エチ ル(80㎡)を加えて沪過し、沈殿物を酢酸エチル で2回洗い、炉液を合わせて水(30㎡)、創和食 塩水(50g)で洗つた。紙水硫酸マグネシウムで乾 嫌後、磯稲した。次に得られた油状物をアルゴン 雰囲気下で無水メタノール (50xx) に落かし、と の唇液にナトリウムメトキシドのメタノール溶液 (5.22規定、0.17m/0.87mmos)を加え、嵐 温で20時間提拌した。この反応液を酢酸で中和 し、機稲後酢酸エテル(100㎡)を加え、水(40 以)、氦和食塩水(40以)で洗つた。無水硫酸マ グネシウムで乾燥し、機箱後得られた強強をメル ク社ローパーカラム(シリカゲル:酢酸エチル/ シクロヘキサン=4:1)で分離精製すると、低

# びその15-エピ体(304)

1 6, 1 6 - ジメチル・1 5 - オキソ・2, 5
8, 7 - テトラノル・4, 1 8 - ジオキサ・4,
8 - インタ・m~フエニレン PG I: メチルエステ
ル、11 - ペンプアート (1823, 348 m moll)
をメタノール (80 ml) に溶かし、この溶液に三塩

極性の留分として白色結晶の16、16-ジメチル-15-エピ-2、5、6、7-テトラノルー4、18-ジオキサー4、8-インターm-フェニレンPGIzメチルエステル(623mg、146mmol、収率425分)および高極性の留分として白色結晶の16、16-ジメテル-2、5、6、7-テトラノルー4、18-ジオキサー4、8-インターm-フェニレンPGIzメテルエステル(618mg、147mmol、収率422分)が得られた。これらの構造は以下のデータにより確認した。16、15-ジメテル-2、5、6、7-テトラノルー4、18-ジオキサー4、8-インターm-フェニレンPGIzメテルエステル

16、15-ジメテル-2、5、6、7-テトラノルー4、18-ジオキサー4、8-インターm-フェニレンPGIzメテルエステル

17、955~96℃(酢酸エテル/ヘキサンから再額

IR(KBr法):3300, 2970, 2860, 1760, 1620, 1590, 1490, 1470, 1380, 1300, 1220, 1200, 1190, 1130, 1090,

特開昭62-265279 (276)

1030, 1000, 970, 950, 900, 860, 760, 730cm<sup>-1</sup>

NMR (400MHx, CDC 1, 3): 0.92 (3H, s):

0.95 (3H, s): 1.20 (3H, t, J=

7.1Hx): 2.06 (1H, ddd, J=5.0,

88, 145Hx): 23-255 (2H, m),

264 (1H, dt, J=7.1, 145Hx):

329 (1H, d, J=9.3Hx): 336 (1H,

d, J=9.3Hx): 345-36 (3H, m):

3.79 (3H, s): 39-40 (3H, m):

4.73 (2H, s): 5.21 (1H, ddd, J=

5.0, 7.1, 8.8Hx): 5.6-5.8 (2H, m):

MASS(EI法、m/e):420(M<sup>+</sup>)

元素分析

計算値 (Cas Has Or として) 突側値

6.7 - 6.9 (3H, m)

C: 6 5.6 9

C: 6 5. 5 7

H: 7.67

H: 7.66

(3H, m): 3.79 (3H, e): 3.91 (1H, d, J=3.9He): 3.95-4.05 (2H, m): 4.73 (2H, a): 5.23 (1H, ddd, J=4.9, 7.3, 8.8Hz): 5.65-5.8 (2H.m): 6.7-6.9 (3H, m)

MASS(EI法。m/e):420(M+)

元素分析

計算値(C22 H22 O7として) 実御値

C: 6 5. 6 9

C: 6 5. 6 7

H: 7.67

H: 7.68

**吳施例112** 

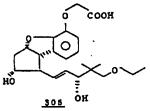
1 5, 1 6 - ジメナル - 2, 5, 6, 7 - ナト ラノル - 4, 1 8 - ジオキサ - 4, 8 - インタ -

m - フェニレン PG I: (305)

1 6, 1 6 - ジメテル- 1 5 - エピ- 2, 5, 6, 7 - テトラノル- 4, 1 8 - ジオキサ - 4, 8 - インタ - m - フエニレン PGI<sub>3</sub> メテルエステル m. p. 81.5~825で (酢酸エテル/ヘキサンから再給品)

IR(KBr法): 3380, 2970, 2870, 1730, 1620, 1590, 1490, 1470, 1440, 1410, 1370, 1360, 1300, 1280, 1260, 1200, 1110, 1060, 1030, 1000, 980, 950, 900, 860, 800, 770, 750, 730, 620, 650, 500cm<sup>-1</sup>

NMR (400MHz, CDC 12, 8):092 (3H, 2):093
(3H, 5):122 (3H, t, J=68Hz):
18-19 (1H, m):208 (1H, ddd,
J=49, 83, 127Hz):25-26 (1H,
m):268 (1H, ddd, J=49, 83,
127Hz):330 (1H, d, J=88Hz):
337 (1H, d, J=88Hz):345-36



16,16-ジメテル-2,5,6,7-テト

クノル-4,18-ジオキサ-4,8-インター

m-フエニレンPGIsメテルエステル(214mg,
0.510mmos)をメタノール(20ml)に溶かし、
この溶液に1規定の水酸化ナトリウム水溶液(3ml,3mmos)を加え、塩温で3時間復搾した。反応混合物を機関し、投液に水(20ml)を加え、1
規定塩酸(3ml)にで中和し、酢酸エチル(25ml,15ml×2)で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗い、無水候酸マグネシウムで乾燥後、緩縮すると221mgの粗糖品が得られた。この粗結晶を酢酸エテル/ヘキサンで再粧品すると白色結晶の16,16-ジメチル-2,5,6,7-テ

特開昭62-265279 (277)

トラノル-4,18-ジオキサ-4,8-インタ
-m-フエニレンPOl:(93mg,0.229mmel)
が44.9%の収率で待られた。との構造は以下の
データにより確認した。

m. p. 77~78C

IR (KBr法):3400, 2970, 2870, 1780, 1720,
1820, 1590, 1490, 1460, 1410,
1380, 1380, 1290, 1230, 1180,
1110, 1070, 1030, 1010, 970,
950, 890, 860, 760, 720cm-1

NMR (400MHs, CDC1s, 8):0.92(3H, s):0.93
(3H, s):1.20(3H, t, J=7.1Hs):
20-21(1H, m):245-26(1H, m):
260(1H, ddd, J=8.4, 7.3, 137Hs):
3.29(1H, d, J=9.1Hs):338(1H,
d, J=9.1Hs):34-36(3H, m):39
-4.0(1H, m):399(1H, d, J=5.9

Hz):40-45 (3H, m):467 (1H, d.

7 - テトラノルー4, 18 - ジオキサーインター
m - フェニレンPG I: メチルエステル (213mg, 0.507mmol)をメタノール (20㎡) に形かし、この路液に1 規定の水便化ナトリウム水溶液 (3㎡, 3 m mol)を加え、窓間で3時間撹拌した。反応混合物を機秘し、残能に水 (20㎡)を加え、1 規定塩酸 (3㎡)にて中和し、酢酸エチル (25㎡, 15㎡ × 2) で抽出した。有機脂を合わせて飽和食塩水で洗い、紙水硫酸マグネンウムで乾燥後酸糊すると、油状の16,16-ジメテルー15-エピー2。5。6,7-テトラノルー4,18-ジオキサー4。8ーインターm-フェニレンPG I: (201mg,0.495 mmol)が97.65の収率で得られた。この構造は以下のデータにより強弱した。

IR (被談法): 3400, 2970, 2930, 2870, 1740, 1620, 1590, 1480, 1460, 1280, 1190, 1110, 1030, 970, 860, J=16.4Hz); 472 (1H, d, J=16.4Hz); 5.15-5.3 (1H, m); 6.6-5.8 (2H, m); 6.7-6.9 (3H, m)

MASS(EI法 m/e):406(M+)

infileマススペクトル

計算値(C22 H20 O7, MT)

4061992

**実測値 (M<sup>+</sup>)** 

061970

突 范 例 1 1 3

1 6 , 1 6 - ジメチル - 1 5 - エピー 2 , 5, 6 , 7 - ナトラノル - 4 , 1 8 - ジオキサ - 4 , 8

-インターローフエコレンPGIs(306)

16,16-ジメナル-15-エピー2;5,6

NMR (400MHz, CDC13, 8): 0.91 (3H, s): 0.93 (3H, s): 1.22 (3H, t, J=7.1Hz): 2.05 (1H, ddd, J=5.0, 8.2, 13.6Hz): 2.5-2.7 (2H, m): 3.30 (1H, d, J=9.1Hz): 3.4-3.6 (3H, m): 3.9-4.0 (1H, m): 4.00 (1H, d, J=4.9Hz): 4.1-4.6 (3H, m): 4.66 (1H, d, J=18.6Hz): 4.71 (1H, d, J=18.6Hz): 5.20 (1H, ddd, J=5.0, 7.3, 8.8Hz): 5.6-5.8 (2H, m): 6.7-6.9 (3H, m)

MASS(EI法、m/e):406(M+)

高分解能マスス ペクトル

計算値(CzzHzoO7, M+): 4061992

実剛値(M+)

(以下介白)

### 突縮例 114

16,16・ジメテル・20a-ホモ・2.5.6,7
- テトラノル・4,18 - ジオキサ・4,8 - インチ
- m - フェニレン PGI。メテルエステル (307)と
その15-エピ体 (308)

16.16-ジメチル・15-オキソ・20 a
-ホモ・2.5,6,7-チトラノル・4,18ジオキサ・4,8・インタ・m・フエニレンPGIs
メチルエステル、11-ペンプアート(2.19、
3.93 mmol)をメタノール(120 ml) に形かし、
三塩化セリウム(1.779,4.75 mmol)を加えて
帯かした。との混合溶液を~10 でに冷却し、さ
らに水米化ホウ果ナトリウム(58.4 mg, 1.54 mmol)

すると、低極性の留分の16,16-ジメテル15-エピ-20a-ホモ-2,5,6,7-テトラ
ノル-4,18-ジオキサ-4,8-インターm
-フエニレンPGI:メテルエステル(収量671号,
1.55mmol,収率39.8分)及び高極性の留分の
16,16-ジメテル-20a-ホモ-2,5,6,
7-テトラノル-4,18-ジオキサ-4,8インターm-フエニレンPGI:メテルエステル
(収量668号,1.54mmol,収率39.7分)が得
られた。これらの構造性以下のデータにより確認
した。

1 6 , 1 6 - ジメチル - 2 U a - ホモ - 2 , 5 , 6 ,
7 - テトラノル - 4 , 1 8 - ジオギサ - 4 , 8 インタ - m - フエニレン PGI: メチルエステル
m. p. 100.0~100.8℃ (再結晶溶媒:酢酸エチ
ルノn - ヘギサン , 1/2)

IR(KBr社): 3380,2950,2870,1735,1615. 1590,1485,1460,1430,1360,1290.

をゆつくり加え、そのまま20分間推择した。と の反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (15 元)を加え、尹通後严液を機縮した。機器 残渣に水(20%)を加え、酢酸エチル(50% ×2回)で抽出し、酢酸エテル磨を水(20㎡× 1回)及び飽和食塩水(20m/×1回)で洗い、 無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し、油状物(2.08 り)が得られた。アルゴン雰囲気下でとの油状物 を無水メタノール(100㎡)に潜かし、提拌した がら、ナトリクムメトキシド( 5.22N, 0.223 td. 1.16mmol)を加え、宣選で14時間授拌した。 との反応溶液に酢酸を加えて中和し、漫縮した。 機構残渣化水(20%)を加え、酢酸エチル (50 m/×2回)で抽出し、酢酸エテル層を水 (20 mf×1回)及び飽和食塩水(20 mf×1回) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。 満穂残渣をメルク社ローパーカラム (シリカゲル: 酢酸エテルノシクロヘキサン , 2/1 )で分離精製

1245.1190.1105.1030.1010.990.
965.950,855.830.790.760.725cm<sup>-1</sup>

NMR (400MHz.CDC42.8): 0.92(3H.8);
0.94(3H.8): 0.9-1.0(3H.m): 1.5
-1.7(2H,m); 2.06(1H.ddd,J=5.1.
9.0.13.9Hz); 2.4-2.5(1H.m); 2.5
-2.7(2H.m); 3.3(1H.d,J=9.0Hz);
3.36(1H,d.J=9.0Hz); 3.3-3.5(2H.m); 3.49(1H.t,J=8.5Hz); 3.79
(3H.8); 3.8-4.0(2H.m); 4.02(1H.d.J=4.4Hz); 4.73(2H.8); 5.1-5.3
(1H.m); 5.6-5.8(2H.m): 6.7-6.9

MASS(EI法、m/•):434(M<sup>+</sup>)
元素分析価

計算値(C<sub>34</sub> H<sub>34</sub> O<sub>7</sub> として) 実制値 C(\*) 66.34 66.30

H ( # ) 7.89

# 特開昭62-265279 (279)

1 6 , 1 6 - ジメナル - 1 5 - エピ - 2 0 a - ホモ - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラノル - 4 , 1 8 - ジオキサ - 4 , 8 - インタ - m - フエニレン PGI<sub>8</sub> メナルエステル,m. p. 83.1~84.2℃ ( 再結晶溶媒: 酢酸エナルノn - ヘキサン , 1/4 )

1R(KBr法): 3370.2950.2920.2860.1730. 1615.1585.1480.1455.1430.1410. 1370.1330.1290.1270.1255.1190. 1105.1060.1020.1000.970.950.

855 .830 .785 .750 .720 cm -1

NMR(400 MHz, CDC da, d): 0.927(3H, a);

0.937(3H, a); 0.937(3H, t, J=7.3

Hz); 1.5-1.7(2H, m); 1.8-2.0(1H, m); 2.0-2.2(1H, m); 2.55(1H, q, J=7.8Hz); 2.5-2.7(1H, m); 3.3

(1H, d, J=9.0Hz); 3.37(1H, d, J=9.0Hz); 3.3-3.5(2H, m); 3.54

(1H, t, J=7.8Hz); 3.79(3H, a);

16,16-ジメテル・20ま・水モ・2.5,6. 7 - テトラノル・4 , 1 8 - ジオギサ・4 , 8 -インタ・ロ・フエニレン PG I: メナルエステル (317 叫、 0.73 mmol)をメタノール(40 mb) に群かし、水冷下で撹拌しながら1規定水酸化ナ トリウム水溶液 (3.7 m/s 3.7 mm o 1) を加え、富 風で1時間提拌後濃縮した。鉄縮残液に水(20 🖬 )を加え、1 規定塩酸で中和し、酢酸エナル (50 M/×2回)で抽出し、酢酸エチル層を水 (20m/×1回)及び超和会塩水(20m/×1回) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。 機舶残液をエーテル(2 N ) とn - ヘキサン(1.5 14) で再結晶すると、白色結晶の16,16‐ジ メテル・20g・ホモ・2.5.6.7・テトラノル - 4 , 1 8 - ジオキサ - 4 , 8 - インタ・m - フ エニレン PGI: が得られた(収量 278啊, 0.662 mmol, 収率 90.7%)。この構造は以下のデータ で確認した。

3.9 - 4.1 (3H,m); 4.7 3 (2H.m); 5.1 - 5.3 (1H,m); 5.6 - 5.8 (2H,m); 6.7 - 6.9 (3H,m)

MASS(EI 法、m/e): 434(M+)

#### 元素分析值

計算値 (C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>O<sub>7</sub>として) 実測値 C(5) 86.34 66.57 H(5) 7.89 7.93

#### 突施例 115

16.16-ジメナル-20a-ホモ-2.5.6. 7-ナトラノル-4,18-ジオキサ-4.8-インタ-m-フエニレンPGI。(309)

m. p. 106.1~107.2で(再結晶啓鉄:エーテル/ n - ヘキサン , 4/3)

IR(KBr法): 3380,2950,2860,1715,1615,
1590.1485.1460,1430,1360.1290,
1245.1190,1105,1030,1010,990,
965.950,855,830,790,760,730。\*\*\*

NMR(400MHz. CDC4, 8): 0.92(3H, e);

0.93(3H, e); 0.92(3H, t, J=7.3Hz);

1.5-1.7(2H, m): 2.0-2.1(1H, m);

2.50(1H, q, J=7.4Hz); 2.6-2.7(1H, m); 3.30(1H, d, J=9.0Hz); 3.36

(1H, d, J=9.0Hz); 2.3-2.4(2H, m);

3.48(1H, t, J=8.3Hz); 3.94(1H, q, J=7.4Hz); 3.99(1H, d, J=5.9Hz);

3.5-4.1(2H, m); 4.67(1H, d, J=16.1Hz); 5.1

-5.3(1H, m); 5.5-5.8(2H, m); 6.7

-6.9(3H, m)

# 特開昭62-265279 (280)

MASS(EI法、m/s): 420(M<sup>+</sup>)

高分解能マススペクトル

計算値(C23 H32 O7, M+) 420.2148

実剛低 (M<sup>+</sup>) 420,2159

### 突施例 116

16,16-ジメナル-15-エピ-20a-ホ モ-2,5,6,7-テトラノル-4,18-ジオキ サ-4,8-インターm-フエニレン PGI<sub>1</sub>(310)

310

1 6 , 1 6 - ジメナル - 1 5 - エピ - 2 0 a - ホモ - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラノル - 4 , 1 8 - ジオキサ - 4 , 8 - インタ - m - フエニレン PG I<sub>2</sub> メナルエステル ( 305 m , 0.703 mmol) をメタノー

NMR (400 MHz, CDC 8, .8): 0.91(3H, a);

0.93(3H, a); 0.8-1.0(3H, m);

1.5-1.7(2H, m); 2.0-2.1(1H, m);

2.5-2.7(2H, m); 3.31(1H, d, J=9.3

Hz); 3.37(1H, d, J=9.3Hz); 3.3
3.5(2H, m); 3.52(1H, t, J=8.3Hz);

3.9-4.0(1H, m); 4.01(1H, d, J=4.9

Hz); 4.1-4.6(2H, m); 4.66(1H, d, J=16.6

Hz); 5.1-5.3(1H, m); 5.6-5.8(2H, m); 6.7-6.9(3H, m)

MASS(BI法, m/e): 420(M+)

高分解能マススペクトル

計算値(C<sub>33</sub> H<sub>32</sub> O<sub>7</sub> , M<sup>+</sup>) 420. 2148 契御値(M<sup>+</sup>) 420. 2127

### 突施例 117

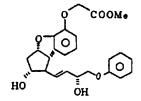
18-フェノキシ・2.6.6.7.17.18.19.20 -オクタノル・4・オキサ・4.8 - インタ・m-フエニレン PGI, メナルエステル (311) およびその15-エピ体(312) ル(40 ml) に溶かし、水冷下で換拌しながら1 規定水酸化ナトリウム水溶液(3.5 ml, 3.5 mmol) を加え、電温で1時間撹拌した。この反応溶液を 凝縮して水(20 ml)を加え、1規定塩酸で中和 した。この反応混合物を酢酸エチル(50 ml×2 回)で抽出し、酢酸エチル脂を水(20 ml×1回) 及び飽和食塩水(20 ml×1回)で洗い、無水健 酸ナトリウムで乾燥後濃縮すると無色透明な油状 の16,16-ジメナル-15-エピ-20 a-ホモ-2,5,6,7-テトラノル-4,18-ジオ キサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI。が 得られた(収量 285 ml,0.68 mmol,収率 96.7 ml)。 この構造は以下のデータにより確認した。

IR(被膜法): 3400.2960.1735.1615.1590.

1475.1450.1380.1350.1280.1240.

1180.1100.1025.970.880.850.830.

750.725a-1



### 311

#### 312

15-オキソ-16-フェノキシ-2,5,6.7,
17,18,19,20-オクタノル-4-オキサ-4,
8-インタ・m-フェニレンPGI。メテルエステル・11-ベンプアート(1.44%・2.72mmol)をメタノール(100㎡)に溶かし、ついで三塩化セリウム・7水和物(1.22%・3.27mmol)を加えて溶かした。この混合溶液を-10でに冷却し、さらに水素化ホウ素ナトリウム(40.5m・1.07mmol)をゆつくり加え、そのまま20分間授拌した。この反応溶液を0でにもどし、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(15㎡)を加え、機能した。機能残液に酢酸エテル(50㎡)を加えて严過し、

# 特開昭62-265279 (281)

沈殷物を酢酸エチル(10 m8×5 圓)で洗つた。 酢酸エチル層を合せて水(30 W×1回)及び飽 和食塩水(30 M/×1回)で洗い、無水破骸ナト リウムで乾燥後機構すると油状物(1.389)が 得られた。アルゴン雰囲気下でとの油状物を無水 メタノール(70m6)に許かし、攪拌したがら、 ナトリウムメトキシドメタノール溶放( 5.22N, 0.15 mb, 0.783 mmol)を加え、14時間攪拌 した。との反応落骸に酢酸を加えて中和し、漢糖 した後水(20g)を加え、酢酸エチル(50g ×2回)で抽出し、酢酸エチル層を水(20×× 1回)及び飽和食塩水(20 sl×1回)で洗い無 水硫酸ナトリウムで乾燥役機難した。機縮残渣を メルク社ローパーカラム(シリカゲル:酢酸エチ ルノシクロヘキサン , 2/1 ) で分離精製すると、 低極性の留分の16・フェノキシ-15-エピー

2 、 5 、 6 、 7 、 1 7 、 1 8 、 1 9 、 2 0 ~ オクタノル・4 ~ オキサ・4 、8 ~ インターm・フェニレン PGI。メテルエステル(収量 4 8 7 号、1.15 mmol 、収率 4 3.9 多) と高極性の貿分の1 6 ~ フェノキシー 2 、5 、6 、7 、1 7 、1 8、1 9、2 0 ~ オクタノル・4 ~ オキサ・4 、8 ~ インターm・フェニレン PGI。メテルエステル(収量 4 1 3 号、0.97 mmol 、収率 3 7.2 多)が待られた。これらの構造は以下のデータにより確認した。

(以下余白)

16-フェノキシ-2,5,6,7,17,18,

19,20-オクタノル-4-オキサ-4,8インタ-m-フェニレンPGI<sub>2</sub>メテルエステル
m.p. 132.7~133.9℃(再結晶溶体:酢酸エテル)

IR(KBr法): 3480,3420,2950,2930,2910,
2870,1730,1620,1595,1590,1495,
1460,1430,1375,1335,1320,1295,
1270,1260,1240,1200,1170,1145,
1110,1100,1090,1070,1065,1040,
1030,1010,975,970,950,905,890,
860,830,815,770,750,735,725,690cm<sup>-1</sup>

NMR(400 MHz, CDCLz, 8): 2.0-2.2(1H, m); 2.4-2.5(1H, m); 2.51(1H, q, J=8.3 Hz); 2.5-2.7(1H, m); 2.8-2.9(1H, m); 3.50(1H, t, J=8.3 Hz); 3.78(3H, s); 3.92(1H, dd, J=7.5, 9.5 Hz); 3.7-4.0(1H, m); 4.03(1H, dd, J=3.6, 9.5 Hz); 4.5-4.7(1H, m);

4.7 2 (2H, s); 5.1 - 5.3 (1H, m); 5.7 0 (1H, dd, J = 6.4, 15.4 Hz); 5.8 7 (1H, dd, J = 8.3, 15.4 Hz); 5.7 - 5.9 (3H, m); 5.9 - 7.1 (3H, m); 7.2 - 7.4 (2H, m)

MASS(EI法, m/e): 426(M<sup>+</sup>)

### 元素分析值

計算	$\mathbf{II} (C_{84}H_{26}O_7 \succeq \bigcup$	て) 実別値
C (\$)	67.59	67.60
H (\$)	8.15	6.12
16-71/	キシ-15-エ	ਦ - 2 , 5 , 6 , 7 ,
17,18,	19.20-3	クタノル・4ーオキ
7 - 4 , 8 -	インタ <b>-</b> m - フ	エニレン PGI:メチ
ルエステル		
m.p. 1022	~102.9℃(再	<b>結晶離蝶:酢酸エチル/</b>
	2	ロロホルム・2/1)
IR(KBr法)	: 3330.2920.	1755.1735.1620.
160	0,1490,1460,	1435,1380,1300,
126	5 .1250 .1230 .	1200.1170.1110,

特開昭 62-265279 (282)

1090,1045,950,910,895,865,845, 820,765,730,690 cm <sup>-1</sup>

NMR(400 MHz, CDCL<sub>2</sub>, 8): 1.7-1.9(1H,m);
2.0-2.2(1H,m); 2.5-2.7(3H,m);
3.55(1H,t,J=8.3 Hz); 3.79(3H,
s); 3.92(1H,dd,J=7.6,9.4 Hz);
3.95-4.05(1H,m); 4.06(1H,dd,J=3.4,9.4 Hz); 4.5-4.7(1H,m); 4.73
(2H,8); 5.2-5.3(1H,m); 5.73(1H,dd,J=5.1,15.9 Hz); 5.90(1H,ddd,J=1.2,8.3,15.9 Hz); 6.7-7.1(6H,

MASS(EI法, m/e):394(M-CH<sub>3</sub>OH)<sup>+</sup> 高分解能マススペクトル

m); 7.2 - 7.4 (2H.m)

計算値(Cz4 Hze O<sub>7</sub> , M<sup>+</sup>) 426.1679 実測線 (M<sup>+</sup>) 426.1672

で中和し、酢酸エチル(50 ml×2回)で抽出し、酢酸エチル磨を水(20 ml×1回)及び飽和食塩水(20 ml×1回)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。繊縮残渣を酢酸エチル(3 ml)とメタノール(0.1 ml)で再結晶すると、白色結晶の16-フェノキシ-2,5,6,7,17,18,19,20-オクタノル-4-オキサー4,8-インターm-フエニレンPGI:が得られた(収量229 mg,0.558 mmol,収率94.7%)。との構造は以下のデータにより確認した。m.p. 164.9~166.5℃(再結晶溶媒:酢酸エチル/メ

IR(KBr法):3400.3040.2970.2925.1735.

1710,1620,1600,1490,1465,1430,

 $$/-\nu.30/1)$ 

1370,1290.1250.1200.1110.1085.

1040.970.950.910.890.860.830.

 $790.770.755.730.690 ext{ cm}^{-1}$  NMR (400 MHz. DMSO-d<sub>0</sub>.8): 1.6 - 1.8 (1H.

突施例 118

1 6 - フェノキシ - 2 , 5 , 6 , 7 , 1 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - オクタノル - 4 - オキサ - 4 , 8 -

インターm - フエニレン PGI: (313)

313

16-フェノキシ-2,5,6,7,17,18,19,20-オクタノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI:メナルエステル (250啊,0.59mmol)をメタノール(80 ㎡) に溶かし、氷冷下で撹拌しながら0.725規定水酸 化ナトリウム水溶液(6.5 ㎡,4.7 mmol)を加え、 盆風で1時間撹拌した。この反応溶液を機縮して 水(20 ㎡)を加え、 氷冷下で1規定塩酸を用い

m); 2.1 - 2.3 (1H, m); 2.4 - 2.6 (1H, m); 3.3 9 (1H, t, J = 9.3 Hz); 3.7 - 3.9 (1H, m); 3.9 (2H, d, J = 5.9 Hz); 4.3 - 4.5 (1H, m); 4.6 3 (2H, s); 4.8 - 5.0 (1H, m); 5.0 - 5.3 (1H, m); 5.6 2 (1H, dd, J = 5.9 . 15.6 Hz); 5.8 2 (1H, dd, J = 7.6 . 15.6 Hz); 6.6 - 6.8 (3H, m); 6.8 -7.0 (3H, m); 7.28 (1H, d, J = 7.8 Hz); 7.3 (1H, d, J = 8.3 Hz)

MASS(EI 法、m/e):412(M<sup>+</sup>)

# 元素分析值

計算値(C23 H34 O7 として)		実 御 値
C (\$)	66.98	66.81
H (≸)	5.87	5.90

#### 突旋例 119

16-フエノキシ-15-エピ-2,5,6,7,17,
18,19,20-オクタノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI: (314)

# 特開昭62-265279 (283)

ると、白色結晶の18-フェノキシ-15-エピ - 2,5,8,7,17.18,19,20 - オクチノ ル~4 - オキサ-4 ,8 - インターm - フェニレ ンPGI: が得られた(収量229m, 0.56 mmol, 収率94分)。この構造は以下のデータにより確 314 認した。

> m.p. 152.1~154.0℃ (再結晶菌鉄:酢酸エチル/ メタノール、30/5)

IR(KBr法): 3400,2920,1735,1710,1620. 1600,1490,1460,1430,1370,1290. 1250 .1200 .1120 .1080 .1040 .970 . 950.890.860.830,790.770,750,730.

NMR (400 MHz, DMSO-de, 8): 1.6-1.8 (1H,m);  $2.2 (1 \text{H} \cdot \text{q}, J = 8.3 \text{Hz}); 2.4 - 2.6 (1 \text{H},$ m); 3.43 (1H, t, J=8.3 Hz); 3.7-4.0 (3H,m); 4.3-4.4(1H,m); 4.63(2H, s); 4.8 - 5.0 (1H,m); 5.0 - 5.1 (1H,m);

18-372-15-24-2-18-22/4 シー2,5,6,7,18,19,20 - ヘナタ ノル・4 -オキサ・4 ,8 -インターm -フエニ レンPGI:メテルエステル , 11 - アセメート (0.86479, 1.75 mmol)をメタノール(50 ml) に帯かし、三塩化セリウム・7水和物(0.65%) 1.75 mmol)を加えて海かし、-15℃で投拝し ている中に水条化ホウ素ナトリウム(93.2g, 2.4 6 mmol)を加えて、3時間半提择した。反応 混合物に水(10㎡)を加えて、潜域を留去した 徒、花殿をハイフロスーパーセルでろ過し、その ろ液を酢酸エチル(50 af×4)で抽出し、つい で酢酸エチル暦を水(50g)かよび飽和食塩水 (50㎡)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、 **機離すると油状物が得られた。ペンゼン共那(20** ■×3)、波圧により乾燥した後、無水メメノー ル(40g)に密かし、ナトリウムメトキシド (5.22規定、0.02 at, 0.1.04 mmol)を加え、

16-72/+2-15-22-2,5,6,7, 17,18,19,20-オクタノル-4-オキサー 4 , 8 - インタ - m - フエニレン PGI: メテルエ ステル ( 2 5 3 my , 0.5 9 6 mmol ) をメタノール (80 =) に潜かし、氷冷下で投掉しながら、0.725 规定水銀化ナトリウム水溶液 ( 6,6 ±4 ,4.8 mmol) を加え、盒温で1時間推拌した。この反応函液を 機鞘して水(20 ml)を加え、氷冷下で1規定塩 酸を用いて中和し、酢酸エチル(50××2回) で抽出し、酢酸エナル層を水(20××1回)及 び飽和矢塩水(20××1回)で洗い、無水硫酸 ナトリクムで乾染後級額した。微縮残液を酢酸エ テル(3m)とメタノール(0.5m)で再始品す

> 5.15 - 5.2 (1H, m); 5.64 (1H, dd, J= $5.4 \cdot 15.4 \text{ Hz}$ ); 5.84 (1H, dd, J=8.3,15.4 Hz); 6.6 - 6.8 (3H, m); 6.9 - 7.0 (3H.m); 7.28(1H.d.J=7.3Hz); 7.30 (1H,d,J=8.8 Hz)

MASS(EI法,m/e):412(M+)

高分解能マススペクトル

計算値 (CasHasOr, M+) 412.1522

突測値 (M<sup>+</sup>)

412.1534

突始例 120

16-メチル-16-フエノキシ-2,5,6,7,18, 19,20-ヘプタノル・4-オキサ・4,8-インター m - フェニレンPGI: メチルエステル (315) およびその

15-エピ体(316) CO.Me 315

### 特開昭62-265279 (284)

アルゴン下盆温で一晩投井した。反応混合物に酢 設3滴を加え、逸縮した後水(20㎡)を加え、 酢酸エチル(50 M×4)で抽出した。ついて酢 酸エテル層を水(50 ml)かよび飽和食塩水(50 ₩ )で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、機構 すると油状物が得られた。これをカラムクロマト グラフィー(シリカゲル:酢酸エナル/シクロへ キサンエ4:1)で分離精製すると低極性の實分 として18-メチル-16-フェノキシ-15-エピー2.5.6.7.18.19.20-ヘプ タノル・4 - オキサ・4 , 8 - インターm - フェ ニレンPGI: メチルエステル (0.29629,0.652 mmol,37.3%)及び高極性の留分として16-メナル - 1 6 - フエノキシ - 2 , 5 , 6 , 7 , 18, 19,20-ヘプタノル-4-オキサ-4,8-インターm・フエニレンPGI:メチルエステル (0.31759, 0.699 mmol, 39.9 \*)が得られ た。これらの構造は以下のデータにより確認した。

> =15.14Hz, 6.84Hz); 5.83(1H, dd, J=15.63Hz, 8.30Hz); 6.71-6.79 (3H,m); 6.97-7.02(2H,m); 7.10-7.16(1H,m); 7.25-7.33(2H,m)

MASS(EI法,m/e):454(M<sup>+</sup>)

高分解能マススペクトル

計算値 (CasHaoO<sub>7</sub> , M<sup>4</sup>) 454,1991

吳剛値(M<sup>+</sup>)

454.2000

16-メナル-16-フエノキシ-15-エピ-2,
5.8.7.18.19.20-ヘプタノル-4-オ
ササ-4.8-インタ-m-フエニレンPGI:メナル
エステル

m.p. 103~104℃ (酢酸エチルとシクロヘキサンか

#### ら再結晶、無色針状結晶)

IR(KDr法): 3475.3050.2970.2940.2850. 1670.1613.1586.1481.1460.1428. 1369.1320.1293.1280.1253.1230. 1198.1173.1163.1113.1071.1023.

```
16-メチル-18-フェノキシ-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノル-4-オキサ
-4,8-インターm-フェニレンPGI:メテルエステル
```

m.p. 107.5~108℃ (酢酸エチルと シクロヘキサンから 再結晶 , 無色針状結晶 )

IR(KBr法): 3270,2955.2925.1765.1737.
1615.1587.1484.1457.1434.1378.
1283.1216.1199.1153.1115.1093.
1068.1026.966.884.855.787.759.
727.699 cm -1

NMR(400 MHz.CDCLs, 6) 1.24(3H.s);
1.28(3H,s); 1.95-2.15(3H.幅広い
s); 2.49-2.57(1H.m); 2.62-2.71
(1H.m); 3.47-3.54(1H.m); 3.79
(3H.s); 3.93-4.02(1H.m); 4.20
(1H.d.J=6.35Hz); 4.73(2H.s);
5.18-5.25(1H.m); 5.72(1H.dd.J=

1008.993.981.969.944.902.884.

864.837.805.763.729.689.609 cm -1

NMR(400 MHz.CDC Lz., 8.): 1.24 (3H.s.);

1.25 (3H.s.); 1.88-2.14 (3H.m.);

2.53-2.70 (2H.m.); 3.56 (1H.t., J=

8.30 Hz.); 3.79 (3H.s.); 3.96-4.03

(1H.m.); 4.20-4.24 (1H.m.); 4.73

(2H.s.); 5.21-5.28 (1H.m.); 5.70
5.78 (1H.m.); 5.82-5.91 (1H.m.);

6.71-6.86 (3H.m.); 6.98-7.03 (2H.m.); 7.10-7.16 (1H.m.); 7.25-7.34

(2H.m.)

MASS(EI法,m/e):454(M<sup>+</sup>)

高分解能マススペクトル

計算値 (C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>O<sub>7</sub>, M<sup>+</sup>) 454.1991 契測値 (M<sup>+</sup>) 454.1982

#### 突旋例 121

16-メチル-16-フエノキシ-2,5,6,7, 18,19,20-ヘプタノル-4-オキサ-4,8

-インタ-m-フエニレンPGI: (317)

1 6 - メテル - 1 6 - フェノキシ - 2,5,6,7,18,19,20 - ヘプタノル - 4 - オキサ - 4,8 - インタ - m - フェニレン PGI: メテルエステル(134.1 m,0.295 mmol)をメタノール(20 at) に溶かし、水酸化ナトリウム水溶液(1規定,0.89 at,0.885 mmol)を加え、アルゴン下室温で一晩攪拌した。反応混合物に塩酸(1規定,0.89 at,0.885 mmol)を加え、メタノールを

a); 1.27(3H, a); 1.98-2.08(1H, m);
2.42-2.50(1H, m); 2.62-2.71(1H,
m); 3.43-3.50(1H, m); 3.87-3.96(1H,
m); 4.17(1H, d, J=6.35Hz); 4.625.13(4H, 概広い m); 5.14-5.22(1H,
m); 5.70-5.84(2H, m); 6.70-6.78(3H,
m); 6.99-7.06(2H, m); 7.07-7.14(1H,
m); 7.24-7.34(2H, m)

MASS(EI法,m/e):440(M<sup>+</sup>)

高分解能マススペクトル

計算値(C<sub>36</sub>H<sub>26</sub>O<sub>7</sub>,M<sup>+</sup>) 440.1835 実測値(M<sup>+</sup>) 440.1844

### 突施例 122

1 6 - メチル - 1 6 - フエノキシ - 1 5 - エピ - 2 . 5 . 6 . 7 . 1 8 . 1 9 . 2 0 - ヘプタノル - 4 -オキサ - 4 . 8 - インタ - m - フエニレン PGI . (318) 留去し、水(30 ml)を加えて酢酸エチル(20 ml×4)で抽出した。ついて酢酸エチル層を水(20 ml)を水の物で、 (20 ml)を水の物で、 (20 ml)を水のが、 (20 ml)を水のが、 (20 ml)を水のが、 (20 ml)を水ので、 (20 ml)を水のが、 (20 ml)をかり、 (20 ml)をかり、 (20 ml)を

m.p. 150~152で (アセトンとn-ヘキサンから再結

#### 品、無色針状結晶)

IR(KBr法): 3430,2960,2925,1735,1612,
1587,1482,1454,1427,1372,1362,
1285,1245,1220,1190,1152,1115,
1093,1068,1039,1022,965,951,882,
853,826,785,758,725,697 年 - 1

NMR (400 MHz, CDC2, + CD, SCD, . 8): 1.25 (3H.

318

16-メチル-16-フェノキシ-15-エピー
2.5.8.7.18.19.20-ヘプタノル
-4-オキサー4.8-インターm-フェニレン
PGI\*メチルエステル(128.5 mg, 0.283 mmol)
をメタノール(20 ml)に溶かし、水酸化ナトリウム水溶液(1規定, 0.85 ml, 0.848 mmol)
を加え、アルゴン下室低で一晩授粋した。反応混合物に塩酸(1規定, 0.85 ml, 0.848 mmol)を加え、メタノールを留去し、水(10 ml)を加え、メタノールを留去し、水(10 ml)を加え、、作政エチル(20 ml) なよび飽和食塩水(20 ml) で洗い、無水磁酸ナトリウムで乾燥長、

特開昭62-265279 (286)

機 縮すると 1 8 - メテル - 1 6 - フェノキシ - 1 7 9 7 4 8 - インタ - m - フェニレン PGI, が単一生成物として 1 2 4.7 9 7 4 5 1 1 た (収 年 1 0 0 9 )。 この 傳遺は以下の データにより 確認した。

m.p. 130~132℃(アセトンとn -ヘキサンから再 結晶,無色針状枯晶)

IR(KBr 在): 3400.2970.2925.1720.1615.

1585.1478.1451.1423.1382.1262.

1218.1182.1107.1062.1006.957.

932.887.785.765.721.687 cm - 1

NMR(400 MHz.CDC2<sub>0</sub> + CD, SCD, .8): 1.24

(3H.s); 1.28(3H.s); 1.99-2.11(1H.m); 2.48-2.58(1H.m); 2.58-2.59(1H.m); 3.49-3.55(1H.m); 3.80-4.60(4H.m);

観広いm); 4.67(2H.s); 5.15-5.23 (1H.m); 5.73-5.82(1H.m); 5.84-5.93(1H.m); 6.70-6.86(3H.m); 6.97-7.05(2H.m); 7.08-7.15(1H, m); 7.24-7.34(2H.m)

MASS(EI法, m/e):440(M+)

高分解能スペクトル

計算値 (C<sub>85</sub> H<sub>88</sub>O<sub>7</sub> , M<sup>+</sup>) 440.1835 実調値 (M<sup>+</sup>) 440.1861

(以下余白)

### 実施例123

1 6-メナル-2,5,6,7-テトラノル-4-オキサ-18,18,19,19-テトラア ヒドロ-4,8-インタ-m-フエニレン PGI<sub>2</sub> メナルエステル (319) とその15-エピ体 (320)

1 6 - メナル - 1 5 - オキソ - 2 , 5 , 6 , 7
- サトラノル - 4 - オやサ - 1 8 , 1 8 , 1 9 ,
1 9 - テトラアヒドロ - 4 , 8 - インタ - m - フ
エユレン PGI<sub>2</sub> メテルエステル、1 1 - ペンソア
ート ( 2 4 9 8 , 4 9 6 mmol ) をメタノール
( 5 0 %) に密かし、投枠しながら三塩化セリク
ム( 2 2 3 8 , 5 9 8 mmol ) を加えて溶かした。

との混合解液を-10℃に冷却し、さらに水梁化 ホウ素ナトリウム ( 7 3.3 Mg , 1.9 4 mmo4 )を ゆつくり加え、そのまま20分間提拌した。この 反応再液を0℃にもどし、均和炭酸水果ナトリウ A水器液(15ml)を加え、炉過径炉板を最越し た。満趨残液に水(20៧)を加え、酢酸エチル (50 m/×2回)で抽出し、水(20 m/×1回) 及び飽和食塩水(20××1回)で洗い、無水硫 殿ナトリウムで乾燥後最縮すると、油状物(2.47 9 ) が待られた。この油状物をアルゴン採出出下 でメタノール(40叫)に潜かし、ナトリウムメ トキシドメタノール溶液(0.48 ml, 2.5 mmo L) を加え、宝温で7.5時間攪拌した。この反応俗液 に酢酸を加えて中和し、磯稲した。磯稲残澄に水 (30 m)を加え、酢酸エチル(50 m×2回) で抽出し、酢酸エナル脳を水(20××1回)及 び飼和食塩水(20××1回)で洗い、無水硫酸 ナトリウムで乾燥後温縮した。番縮残渣をメルク

### 特開四62-265279 (287)

社ローパーカラム(シリカゲル:酢酸エチル/シ クロヘキサン,2/1)で分雌猜製すると、低低 性の留分の16-メチル-15-エピ-2,5, 6.7-サトラノル・4・オキサ・18,18, 19,19-テトラかヒドロ-4,8-インター m - フエニレン PGI。メナルエステル(収量 715 ng , 1.79 mmoシ,収率35.4%)及び高極性の 望分の16-メナル-2,5,6.7-ナトラノ ルー4-オキサー18.18,19,19-テト タデヒドロ・4 , 8 - インタ・皿・フエニレン PGI, メナルエステル(収益689号,1.72 mmol, 収率35.1%)が得られた。これらの構 **油は以下のデータにより確認した。** 

16-メナル・2,5,6,7-ナトラノル・4 - オャサ・18,18,19,19 - テトラデヒ ドロー 4 , 8 - インターm - フエニレン PGI<sub>2</sub> メ チルエステル

高分解館マススペクトル

lif 年恒(C25H26O4,M<sup>+</sup>) 400.1886

**吳剛僅 (X<sup>+</sup>)** 400.1892

16-メナル-13-エピ-2,5,6,7-テ トラノル・4-オヤサ-18,18,19,19 - テトラデヒドロ- 4 , 8 - インターm - フエニ

レン PGI<sub>2</sub> メナルエステル

m.p. 74.6~78.2℃(再結晶溶解:酢酸エテ

 $\nu/n$  -  $\wedge$  +  $\pm \nu$  , 2/1)

IR(KAr.法): 3300,2970,2930,1740,

1620.1595,1490,1460,

1435.1380.1280,1265.

1250,1200,1115,1070,

1010.965,890,865,770.

730 cm - 1

NMR(400MHz, CDC $L_3$ ,  $\delta$ ); 1.00(3H, d, J=

6.8H x ), 1.6 - 1.8 (1 H, m),

1.7 - 1.8 (4 H , m ) , 1.8 - 2.2 (3 H ,

IR (液媒法): 3380,2970,2930,1750, 1620,1595,1490,1460, 1440,1380,1295,1210, 1200.1120.1020,970. 890,855,830,760,730.

NMR(400MHs, CDC4, 6): 0.983, 1.02(3H, d.

665cm 1

J=6.8 Hs), 1.7-2.0(4 H, m).

1.9 - 2.2 (2H.m), 2.2 - 2.3 (1H.

m).2.3-2.5(1H,m).26-27

(1H,m), 2.5-3.1(2H,m),

3.44,3.45(1H,t,J=8.6H:).

3.79(3H, a).38-4.0(1H,m),

4.0 - 4.2 (1H,m). 4.72 (2H, a).

5.1 - 5.3 (1 H, m), 5.5 - 5.8 (2H,

m).6.6-6.9(3H.m)

MASS (EI法, m/.):400 (M+)

m), 2.1 - 2.3 (1 H, m), 2.4 - 2.6

(1H.m). 2.6 - 2.7 (1H.m).

3.52(1H.t.J=7.8Hz), 3.79

(3H, \*), 3.9 - 4.0(1H, m),

4.0 - 4.3 (1 H, m), 4.7 2 (2 H, m),

5.1 - 5.3 (1H, m), 5.6 - 5.8 (2H,

m). 6.73(1H,4.J=7.2H\*).

6.77 (1H, t, J=7.2Hs), 6.82

(1H,d,J=7.2Hs)

MASS(EI法, m/•): 400(M<sup>+</sup>)

高分解能マススペクトル

計算低(C23H25O4.M+) 400.1886

突側値(M<sup>+</sup>)

400.1899

# 実施例124

16-17-2,5,6,7-7-91-4- \*\* + - 18 , 18 , 19 , 19 - - + > + ヒドロ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI2 (321)

# 特開昭 62-265279 (288)

321

1 6 - メテル - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラノル - 4 - オキサ - 1 8 , 1 8 , 1 9 , 1 9 - テトラア ヒドロ - 4 , 8 - インタ - m - フエニレン PGI<sub>2</sub> メテルエステル (5 3 6 町 , 1, 3 4 mmol) をメ メノール (30 元) に潜かし、氷冷下で後坪しな がら1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (11 元)

この反応的液を通縮して、濃縮換後に水(20以) を加え、1規定塩酸で中和後、酢酸エチル(50

1 1 mmol )を加え、量温で3.5時間慢拌した。

xd×2回)で抽出し、節酸エチル暦を水(20xd×1回)及び飽和食塩水(20xd×1回)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後過縮した。濃縮残液

(2H,m), 2.4 - 2.6 (1H,m),
3.4 2 (1H,t,J=9.0 Hs), 3.7 3.8 (1H,m), 3.8 - 4.0 (1H,m),
4.6 4 (2H,e), 4.6 - 4.8 (1H,m),
4.7 - 4.9 (1H,m), 5.0 - 5.1 (1H,m),
5.4 5 (1H,dd,J=8.3,15.1
Hs), 5.6 - 5.7 (1H,m), 6.6 - 6.8
(3H,m)

MASS(EI 伝.m/・): 3 8 6 (M<sup>+</sup>) 高分解能マススペクトル

> 計算值(C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>, M<sup>+</sup>) 386.1729 契例値(M<sup>+</sup>) 386.1746

# 夹施例125

1 6 - メナル - 1 5 - エピ - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラノル - 4 - オキサ - 1 8 , 1 8 , 1 9 , 1 9 - テトラアヒドロ - 4 , 8 - インタ・m - フエニレン PGI<sub>2</sub> (322)

を酢酸エナル(2.5 xl)と n - ヘキサン(1 xl) で再結晶すると、白色結晶の16-メナル-2. 5,6,7-テトラノル-4-オキサ-18. 18.19,19-テトラアヒドロ-4,8-インタ- m - フエニレン PGI<sub>2</sub> が得られた(収金478 xp,1.23 mmol, 収率92%)。この構造は以下のデータにより確認した。

IR(KBr法): 3410,2950,2905,1730, 1610,1585,1485,1455, 1430,1280,1250,1195, 1160,1110,1065,1020, 970,940,850,790,755,

720cm 1

m.p. 71.3~73.2℃(再結晶溶媒: 酢酸エテ

 $\nu/n - \gamma + \gamma + \gamma = 5/2$ 

NMR(400MHs, DMSO, 6): 0.92(3H, d, J=6.8Hs), 1.5-1.7(1H, m), 1.6-1.8(4H, m), 1.8-2.1(1H, m), 2.1-2.4

16-メチル-15-エピ-2.5.6.7テトラノル-4-オヤサ-18.18.19.
19-テトラアヒドロ-4.8-インターm-フエニレン PGI2 メテルエステル (552 脚, 1.38 mmot)をメタノール (30 M) に耐かし、氷冷下で操件しながら、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (11.4 Mmot)を加え。室温で3時間操件した。この反応増液を最難し、機縮残液に水(20 M)を加え、氷冷下で提件しながら1 規定塩酸を加えて中和し、酢酸エチル (50 M×1 回)で抽出し、酢酸エテル (50 M×1 回)及び飽和食塩水 (20 M×1 回) で洗い、無

特閒昭62-265279 (289)

水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。濃縮残骸を酢酸エチル(2.5 ml)で再結晶すると、白色結晶の16-メチル-15-エピ-2,5.6,7-テトラノル-4-オキサ-18,18,18,19,19-テトラデヒドロ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI2が得られた(収食420吋,1.09mme4,収率81.2%)。この構造は以下のデータで確認した。

m.p. 131.8~133.5℃ (再結ね移滅:酢酸エチル) IR(KBr 法): 3380.2960,2930,1740.

> 1705.1620.1590.1485, 1460.1425.1370.1320. 1280.1270.1195.1125, 1020.1010.960.930.

855,790,775,735cm

NMR(400 MHs.DMSO, 3): 0.896,0.914(3H,
d.J=7.3Hs),1.5-1.7(1H.m),
1.6-1.8(4H,m),1.8-2.1(1H,

16-メチル-13-オキソ-20a-ホモ2,5,6,7-テトラノル-4-オキサ-18,
18,19,19-テトラアヒドロ-4,8-イ
ンダーm-フエコレン POI2メチルエステル,
11-ベンソアート(1.888,3.73 mmoL)
をメタノール(100㎡) に存かし、提押しなが
ら三塩化セリウム(1.689,4.5 mmoL)を加
えて於かした。この混合溶液を-10 でに冷却し、
提择しながら水気化ホウ素ナトリウム(55.2 m)。
1.49 mmoL)をゆつくり加え、20分間洗拌した。この反応混合物を0でにもどし、均和旋業水
エナトリウム水砂板(15㎡)を加え、戸道後庁

m), 2.1 - 2.4 (2H, m), 2.4 - 2.6 (1H, m), 3.4 2 (1H, t, J=9Ht), 3.6 - 3.8 (1H, m), 3.8 - 4.0 (1H, m), 4.6 4 (2H, t), 4.7 - 4.8 (1H, m), 4.8 - 4.9 (1H, m), 5.0 - 5.2 (1H, m), 5.4 - 5.5 (1H, m), 5.6 - 5.7 (1H, m), 6.6 - 6.9 (3H, m)

MASS(EI 法,m/•):386(M<sup>†</sup>) 高分別能マススペクトル

> 計算值(C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>,M<sup>+</sup>) 386.1729 実別値(M<sup>+</sup>) 386.1751

### 突施例126

16-メナル-20s-ホモ-2,5,6,7
-ナトラノル-4-オキサ-18,18,19,
19-ナトラアヒドロ-4,8-インタ-m-フ
エニレンPGI<sub>2</sub> メナルエステル (323) とその15
- エピ体 (324)

液を通縮した。湿糖強液に水(20g)を加え、 酢酸エテル(50ml×2回)で抽出し、酢酸エテ ル暦を水(20㎡×1圓)及び飽和食塩水(20 W×1回)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後 ■編十ると、油状物(1.76g)が得られた。と の油状物をアルゴン雰囲気下で無水メタノール (80m) に落かし、ナトリウムメトキシドメダ ノール君被( 5, 2 2 N , 0, 2 al , 1, 0 4 mmoチ) を加え、簠簋で14時間攪拌した。との反応裕板 に酢酸を加えて中和し、濃縮した。磷縮幾麼に水 (20ml)を加え、酢酸エチル(50ml×2回) で抽出し酢酸エナル層を水(20××1回)及び 塩和食塩水(20x1×1回)で売い、無水硫酸ナ トリウムで乾燥後機縮した。濃縮残渣をメルク社 のローパーカラム(シリカゲル:酢酸エナル/シ クロヘキサン、3/1)で分離精製すると、低値 性の個分の16~メナル・15~エピ~20a~ ホモ- 2 . 5 . 6 . 7 - テトラノル - 4 - オキサ

# 特開昭62-265279 (290)

- 1 8 · 1 8 · 1 9 · 1 9 · ナトラアヒドロー4 。
8 · インターm - フエニレン PGI<sub>2</sub> メチルエステル(収益5 8 3 m) · 1 · 4 1 mmol · 収率4 0.6 %)
及び高極性の留分の1 6 · メチル・2 0 a · ホモー2 · 5 · 6 · 7 · ナトラノル・4 · オギサー
1 8 · 1 8 · 1 9 · 1 9 · ナトラアヒドロー4 · 8 · インターm - フエニレン PGI<sub>2</sub> メテルエステル(収量6 1 4 m) · 1 · 4 8 mmol · 収率4 2.7 %)
が得られた。これらの構造は以下のデータにより

確略した。

1 6 - メテル - 2 0 a - ホモ - 2 , 5 . 6 . 7 - テトラノル - 4 - オキサ - 1 8 . 1 8 . 1 9 , 1 9 - テトラアヒドロ - 4 . 8 - インタ - m - フエニレン PGI<sub>2</sub> メチルエステル

IR(液與法): 3450,2970,2930,1745, 1660,1615,1590,1490, 1460,1440,1330,1290, 1245,1195,1115,1040,

ンタ-m-フェニレン PGI<sub>2</sub> メチルエステル m.p. 90.2~91.3℃( 再結晶溶凝:酢酸エチル / n - ヘキサン . 3 / 2 )

IR(KBr 佐): 3490.2960,2920.1705, 1615.1590.1490,1470, 1430.1380,1330.1285, 1270,1255,1200,1190, 1165.1115.1070.1010, 980.950.850.805.760,

NMR(400MHs, CDCL<sub>3</sub>, d): 1.02(3H, d, J=6.8

Hs).1.13(3H, t, J=7.3Hs),

1.7-1.9(2H, m).1.9-2.4(6H,

m).2.5-2.7(2H, m).3.52,

3.53(1H, t, J=8.2Hs).3.79

(3H, a).3.9-4.0(1H, m),

4.1-4.4(1H, m).4.73(2H, a),

5.1-5.3(1H, m).5.6-5.8(2H,

970,865,765,730,690cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHs,CDCL<sub>1</sub>,6): 1.00,1.03(3H,d,

J=6.8Hs),1.12,1.13(3H,t,

J=7.3Hs),1.7-1.9(1H,m),

1.9-2.3(5H,m),2.3-2.5(1H,m),2.6-3.1(3H,m),3.44,

3.45(1H,t,J=8.8Hs),3.79

(3H,e),3.8-3.95(1H,m),

4.0-4.2(1H,m),4.72(2H,e),

5.1-5.3(1H,m),5.5-5.7(2H,m),6.7-6.9(3H,m)

MASS ( EI 法 , m/o ): 414 (M<sup>+</sup>) 高分解能マススペクトル

> 計算值(C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>,M<sup>+</sup>) 414.2042 実測値(M<sup>+</sup>) 414.2042

16-メナル・15-エピ・204-ホモ・2、 5.6.7-テトラノル・4-オキサ・18、 18.19、19-テトラアヒドロ・4、8-4

m),6.7-6.9(3H.m)

MASS(EI 法, m/o): 414 (M<sup>†</sup>)

元素分析值

計算値(C24H30O4として) 実測値

C(%) 69.54

6 9.5 5

H(%) 7.30

7.33

### **突施例127**

1 6 - メナル - 2 0 s - ホモ - 2 . 5 , 6 . 7
- テトラノル - 4 - オキサ - 1 8 . 1 8 . 1 9 .
1 9 - テトラアヒドロ - 4 , 8 - インター m - フ
エニレン PG1, (325)

16-メチル-20 a - ホモ-2,5,6,7

特開昭 62-265279 (291)

テトラノル・4・オキサ・18,18,19. 19-テトラデヒドロー4.8-インターローフ エニレン PGI。メナルエステル(350g。 ' 0.844 mme 4 ) をメメノール (80 配) に母か し、氷冷下で撹拌しながら0.725規定水酸化ナ トリウム水溶液(9.3 M. 6.8 mmol)を加え、 実温で2時間提择した。との反応溶液を機縮して 水(2014)を加え、1規定塩酸で中和し、酢酸 エチル (50 M×2 回)で抽出し、酢酸エチル層 を水(20 ml×1回)及び飽和食塩水(20 ml× 1回)で洗い、緩水値酸ナトリウムで乾燥後最超 した。漫組残骸を酢酸エチル(2 21)とローヘキ サン(124)で再結晶すると、白色細晶の16-メナル-20a-ホモ-2,5,6,7-ナトラ ノル・4・オやサー18,18,19,19-ナ トラデヒドロ・4、8・インター皿・フエニレン PGI2 が得られた(収益32749.0.82 mmo4. 収率97.2%)。この構造は以下のデータにより

MASS(EI 法, m / o ) : 4 0 0 (M<sup>+</sup>) 高分解能マススペクトル

> 計算値(C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub>,M<sup>+</sup>) 400.1886 架側値(M<sup>+</sup>) 400.1910

奖施例128

1 6 - メチル - 1 5 - エピ - 2 0 a - 水モ - 2 . 5 . 8 . 7 - テトラノル - 4 - オキサ - 1 8 . 1 8 . 1 9 . 1 9 - テトラアヒドロ - 4 . 8 - インタ・m - フェニレン PGI<sub>2</sub>(326)

18-メナル-15-エピ-20 a - ホモ2,5,6,7-テトラノル-4-オキサ-18,
18,19,19-テトラアヒドロ-4,8-イ

確認した。

m.p. 123.8~125.5℃ ( 再結晶溶媒: 酢酸エチ ル/a - ヘキサン、2/1 )

IR(KBr法): 3420.2970.2930.1730. 1610.1585.1480.1450. 1430.1370.1280.1250. 1190.1160.1110.1010. 965,940.855,785,755.

NMR(400 MHs, DMSO, 8): 0.92.0.93(3 H.d.

J=6.8 Hs), 1.05.1.06(3 H.

t, J=7.3 Hs), 1.5-1.8(2 H, m),

1.9-2.4(5 H, m), 2.4-2.6(1 H,

m), 3.42(1 H, t, J=8.8 Hs),

3.6-4.0(2 H, m), 4.64(2 H, a),

4.6-4.9(2 H, m), 5.08(1 H, q,

J=7.3 Hs), 5.4-5.5(1 H, m),

5.6-5.7(1 H, m), 6.71(3 H, a)

ンターローフエニレン PGI2 メチルエステル (358 **19,0.86 mmol)をメタノールに溶かし、氷冷** 下で撹拌しながら、0.725娘症水酸化ナトリウ △水形液(9.5 M . 6.9 mm e l )を加え、宜温で 1.5 時間撹拌した。との反応雨板を油棺して、水 を(20私)加え、氷骨下で撹拌しながら1規定 塩酸で中和し、酢酸エチル(50m/×2回)で抽 出し、酢酸エテル層を水(20××1回)及び飲 和食塩水(20M×1回)で洗い、無水硫酸ナト リウムで乾燥後濃縮した。濃縮残瘡を酢酸エテル (3 私)とローヘキサン(1.5 私)で再始品する と、白色紺晶の16-メナル-15-エピ-20a - ホモ- 2 . 5 , 6 . 7 - テトラノル- 4 - オキ サー18,18,19,19-テトラデヒドロー 4.8-インタ・m-フエニレン PGI。が得られ た(収益332mg, 0.81 mmoL。収率93.2%)。 との構造は以下のアータにより確認した。

400.1903

(以下杂白)

MASS(EI 法. m / · ):400 (M+)

計算值(C24H28O4,M+) 400.1886

高分解能マススペクトル

実削値(M<sup>+</sup>)

m.p. 1 2 5.2~1 2 6.2 C (再結晶溶維:酢酸

 $x + \nu / n - \gamma + \gamma \nu \cdot 2 / 1$ )

IR (KBr 法): 3370.2970,2930,1740,

1710,1620.1590,1485.

1460.1425.1370.1320.

1285,1270,1195,1165,

1125,1065,1025,1010.

965.935.885.855.795.

775.735cm 1

NMR(400 MHs.DMSO. 8): U.91, 0.92 (3H.d.

J=8.7H:),1.05(3H.:,J=

7.3H = ) . 1.5 ~ 1.8 (2H . m) .

1.8 - 2.4 (5H.m), 2.4 - 2.6 (1H.

m),3.42(1H,t,J=9.0Hs).

3.6 - 4.0 (2 H, m), 4.6 3 (2 H, a),

4.6 - 5.0 (2H, m), 5.08 (1H, q.

J=7.5 H=), 5.4-5.5 (1 H.m),

5.6 - 5.7 (1 H, m), 6.7 - 6.9 (3 H, m)

### 突施例129

16,16-214-2,5,6,7-+1

ラノル- 4 - オヤサ - 18,18,19,19 -

テトラアヒドロー4 , 8 - インターローフエニレ

ンPG12 メナルエステル (327)とその15-エピ

体 (328)

16,16-ジメチル-15-オキソ-2,5,6,7-テトラノル-4-オキサ-18,18,19,19-テトラアヒドロ-4,8-インターm-フエニレンPGI2メチルエステル、11-アセタート(1.858,4.07 mmol)をメタノール(70ml)に密かし、授件したがら三塩化セリウ

ム ( 1.838, 4.9 1 mmol)を加え、耐かした。 との混合器液を-10℃に冷却し、撹拌しながら さらに水素化ホウ素ナトリウム(75.8四,2.0 mmol)をゆつくり加え、そのまま20分間挽挫し た。 この反応治液を 0 でにもどし、処和炭酸水梁 ナトリウム水稻粮(15g)を加え、炉過後、炉 液を濃縮した。濃縮致液に水(20㎡)を加え、 酢穣エチル(50៧×2回)で抽出し、酢酸エチ ル層を水(20g(×1回)及び飽和食塩水(20 ad×1回)で洗い、無水硫銀ナトリウムで乾燥後、 連続すると抽状物(1.858)が得られた。次に との油状物をアルゴン芬朗気下で無水メタノール (6046)に浴かし、ナトリウムメトキシドメタ ノール容赦( 0.1 3 3 ml , 0.6 9 mmol)を加え、 盆温で14時間抄拌した。との反応溶液に酢酸を 知えて中和し、後脳した。緩脳吸液に水(20al) を加え、酢酸エチル(50×2回)で抽出し、 節酸エチル層を水(20ml×1回)及び飽和食塩

# 特開昭62-265279 (293)

水(20×1回)で洗い、無水硫敏ナトリウム で乾燥後、腹脳した。濃脳残液をメルク社ローバ ーカラム(シリカゲル:酢酸エチル/シクロヘキ サン,2/1)で分離精製すると、低極性の留分の 16,16-ジメナル-15-エピー2,5,6, 7-テトラノル・4-オキサ-18,18,19, 19-テトラデヒドロ・4.8-インターm-フ エニレン POI。メチルエステル(収量584号。 1.41 mmol, 収率40.8%)及び16.16-ジメチルー2,5,6,7・テトラノルー4ーオ キサ-18,18,19,19-テトラデヒドロ-4 , 8 - インタ・m - フエニレン PGI, メテルエ ステル (収量 6 6 8 M), 1.6 1 mmol , 収率 4 6.5 **ま)が待られた。とれらの構造は以下のデータに** より確認した。 16,16-21+22-2,5.6,7-7-9

ノルー4-オキサー18,18,19,19-テトラデヒドロー

4 . 8 - インターm・フエニレン PGI,メチルエステル

m.p. 115.0~115.1で(再結晶格成:酢酸エチル/n - ヘキサン,1/1)

NMR(400 MHz.CDC $L_3$ ,  $\delta$ ): 0.9 69 (3H, z), 0.972 (3H, z), 1.80 (3H, t,  $J \sim 2.7 \, \text{Hz}$ ), 2.0 - 2.5 (3H, m), 2.4 - 2.5 (2H, m), 2.6 - 2.75 (2H, m), 3.47 (1H, t  $\sim J = 8.5 \, \text{Hz}$ ), 3.79 (3H, z), 3.85 - 4.05 (2H, m), 4.72 (2H, z), 5.15 - 5.25 (1H, m), 5.6 -

730,710,670,660cm<sup>-1</sup>

5.7 (2H,m), 6.7 - 6.8 (3H,m)

MASS (EI 法, m/e): 414 (M+)

### 元常分析值

計算値(C24H30O6として) 実物値
C(多) 69.54 69.49
H(多) 7.30 7.34

16.16-ジメテル-15-エピ-2,5,6,
7-テトラノル-4-オキサ-18,18,19,
19-テトラアヒドロ-4,8-インターm-フ
エニレンPGI2 メテルエステル

m.p. 99.0~99.5℃( 再結晶溶媒: 酢酸 エテル/ n - ヘキサン , 3/4 )

IR(KBr法): 3470,2950,2920,1740, 1695,1615,1585,1485, 1460,1430,1380,1325, 1275,1190,1110,1065, 1030,1005,970,950,865, 800,760,725cm<sup>-1</sup>

NMR (400 MHz, CDC $\mathcal{L}_3$ ,  $\delta$ ): 0.9 7 5 (6H,  $\epsilon$ ), 1.8 1 (3H,  $\epsilon$ , J = 2.5Hz), 1.7 5 - 1.8 5 (1H,m), 1.95 - 2.3 (4H,m), 2.5 - 2.7 (2H,m) . 3.5 3 (1H,t, J=8.3 Hx), 3.7 9 (3H,a) . 3.9 -4.1 (2H,m), 4.7 3 (2H,a), 5.1 -5.3 (1H,m), 5.7 - 5.8 (2H,m). 6.7 - 6.9 (3H,m)

MASS(EI法, m/.): 414 (M+)

# 元象分析值

計算値(C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub>として) 実測値
C(多) 69.5 4 69.5 8
H(多) 7.3 0 7.3 9

実施例130

16,16-ジメテル-2,5,6,7-テト

フノル-4-オキサ-18,18,19,19テトラアヒドロ-4,8-インターm-フエニレ
ンPGI,(329)

### 特開昭62-265279 (294)

16,16-ジメチル-2,5,6,7-テトラノル-4-オキサ-18,18,19,19-テトラデヒドロ-4,8-インターローフエニレンPGI2メチルエステル(365㎡,0.882mmoL)をメタノール(40㎡)に添かし、氷冷下で提择しながら、1 規定水酸化ナトリウム水溶液(7㎡,7 mmoL)を加え、整温で1時間操拌した。この反応溶液を偏離して水(20㎡)を加え、1 規定塩酸で中和して酢酸エチル(50㎡×2回)で抽出し、酢酸エチル層を水(20㎡×1回)及び飽和食塩水(20㎡×1回)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減縮すると油状物の16,16-ジ

J=16.6 Hz).4.71(1 H.d., J=
16.6 Hz).5.1 - 5.25(1 H.m).
5.6 - 5.7(2 H.m).6.7 - 6.85(3 H.m)

MASS ( E1法, m/e ):400(M+)

高分躰能マススペクトル

8t 集領 (C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub>, M<sup>+</sup>) 400.1886

**突削値 (M<sup>+</sup>)** 

400.1884

### **火苑例131**

16,16~シメナル-15-エピ-2,5,
6.7-テトラノル-4-オキサ-18,18,
19,19~テトラアヒドロ-4,8-インター
m-7エニレンPGI,(330)

メチル-2,5,6,7-テトラノル-4-オキサ-18,18,19,,19-テトラアヒドロ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI<sub>2</sub> が得られた(収載345m,0.86 mmol,収率97.8%)。
との構造は以下のアータにより裕認した。

m.p. 78.3~79.5℃(再結晶裕族: 酢酸エテルノ n - ヘキサン , 1 / 1 )

IR(KBr法): 3400,3010,2960,1730,

IR(KBr法): 3400,3010,2960,1730, 1615,1590,1480,1455, 1430,1280,1210,1185, 1110,1020,970.855, 750,665cm<sup>-1</sup>

NMR (400 MHz, CDCL<sub>5</sub>, 8): 0.9 6 (6 H, z), 1.8 0 (3 H, t, J= 2.4 Hz), 1.9 5 - 2.25 (3 H, m), 2.4 - 2.5 (1 H, m), 2.5 5 - 2.6 5 (1 H, m), 3.4 6 (1 H, t, J= 8.3 Hz), 3.5 - 3.9 (2 H, m), 3.9 - 4.1 (2 H, m), 4.6 5 (1 H, d)

16,16-217-15-22-2,5, 6,7-ナトラノル・4-オヤサ・18,18, 19,19-テトラアヒドロー4,8-インター ш - フェニレン PGI<sub>2</sub> メチルエスチル(3 4 0 *B*9 , 0.82 mmol)をメタノール(40 M)に裕かし、 氷冷下で操拌しながら1 規定水酸化ナトリウェ水 裕敬(5 M,5 mmol)を加え、富温で1時間攪拌 した。この反応裕赦を強縮して、水(20㎡)を 加え、氷冷下で提拌しながら、1規定塩酸で中和 し、酢酸エチル(50al×2回)で抽出し、酢酸 エテル版を水(20ad×1回)及び飽和食塩水 (20ml×1回)で洗い、無水硫酸ナトリウムで 乾燥後、微縮した。改縮改液を酢酸エテル (144) とn‐ヘキサン(1g)で再結晶すると、白色腔 品の16,16-ジメテル-15-エピー2.5. 6,7-テトラノル・4-オキサ・18,18, 19,19-デトラデヒドロー4,8-インター m - フエニレン PGI<sub>2</sub> が得られた(収量 2 8 0 mg ,

特開昭62-265279 (295)

0.7 mmo4,収率8 5.4 f)。この構造は以下のデータにより強認した。

m.p. 66.0~67.2℃ ( 再結晶溶鉄: 酢酸エチルノ n - ヘキサン , 1 / 1 )

IR(KBr法): 3450,2960,2920,1730,

1685,1615,1590,1480,

1460,1430,1370,1275,

1185.1110.1070.1025.

970,950,890,855,830,

795,760,725 cm 1

NMR (400 MHs. DMSO , 8): 0.86 (3H. a) , 0.88

(3H. a), 1.65-1.8(4H.m).

2.0 - 2.3 (  $3 \, \text{H} \cdot \text{m}$  ) , 2.45 - 2.6 (  $1 \, \text{H}$  ,

m),3.43(1H,t,J=9.0Hz),

3.65-3.8(2H,m), 4.64(2H,

a),4.65-4.85(2H,m),5.0-

5.15(1H,m),5.52(1H,dd,

J-6.6,15.6H:),5.65(1H,dd,

J=7.8,15.6Hs),6.65-6.8(3H,

MASS(EI法, m/+): 400 (M+)

元素分析值

計算値(C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>として) 実御値

C(\$) 68.98

6 8.6 3

H(%)

7. 1 0

実施例132

16,16-V/+N-20a,20b,

7.05

20 e , 20 d - テトラホモ - 2 , 5 , 6 ,

7 - テトラノル - 4 - オキサ - 1 8 , 1 8 ,

19,19-テトラデヒドロ-4,8-イン

ターm-フエニレン PGI2メナルエステル(331)

およびその15-エピ体(332)

16,16-リメナル-15-オキソ-20a,
20b,20c,20d-テトラホモ-2.5,
6,7-テトラノル-4-オキサ-18,18,
19,19-テトラデヒドロ-4,8-インター
m-フエニレンPG12 メチルエステル・11-ペ
ンソアート(2.32418,4.18 mmol)をメタノール(50 ml) に紹かし、三塩化セリウム・7水和
物(1.55748,4.18 mmol)を加えて浴かし、
-10で特拌している中へ、水気化ホウスナト
リウム(52.7 pg,1.25 mmol)を加えて10分
間撹拌した。反応混合物に水(30 ml)を加え、
セライトを用いて吸引ろ過し、酢脚エテル(200

配)で洗い、ろ液を漁縮した後幾値を酢酸エチル(30 M×3)で抽出した。有機脂を合わせて水(100 M)、配和食塩水(100 M)で洗い、無水張墩ナトリウム(30 g)で乾燥した後酸酯すると2.5501 gの油状物が得られた。

次にこの油状物をペンセン(10ml×2)で共 帯板繰した後無水メタノール(15ml)を加えて 溜かし、5.22 焦定のナトリウムメトキシド(0.24 ml.1.25 mmol)を加え、アルゴン気体下窒温で 一夜機件した。反応混合物に酢酸(0.4 ml)を加 え、機縮した砂残溶に水(15ml)を加えて酢酸 エテル(15ml×3)で抽出した。有機層を合わ せて水(50ml)、短和食塩水(50ml)で洗い、 無水飲飲ナトリウム(20g)で乾燥した後酸縮 すると2.0014gの油状物が得られた。との油状 物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル;酢 酸エテル/シクロヘキサン、3:1)によつて精 数すると、始めに低極色の16,16-ジメテル-

# 特開昭 62-265279 (296)

15-xe-20a,20b,20c,20d-テトラホモー2,5,6,7~テトラノル-4-オキサー18,18,19,19-テトラデヒド ロー4,8・インターm・フエニレン PGI<sub>2</sub> メチ ルエステル (884.1 mg, 1.95 mmol)が47% の収率で得られた。これを酢酸エチルノシクロへ キサン(3:2)から再結晶すると無色針状晶が 得られた。続いて高極性の貿分から16,16-ンメナル-20 m , 20 h , 20 c , 20 d - テ トラホモー2,5,6,7~テトラノル・4-ォ +サ-18,18,19 19-テトラデヒドロ-4 , 8 - インターm-フエニレン PGI, メテルエ ステル(888.5時、1.96 mmol)が47分の収 串で得られた。とれを酢酸エテルノシクロヘキサ ン(3:2)から再結晶すると無色針状晶が得ら れた。これらの構造は以下のデータにより確認し t.

t. J=8.3 Hz). 3.79(3 H. 6),
3.90-4.01(1 H. m), 4.02-4.07
(1 H. m), 4.73(2 H. e), 5.185.25(1 H. m), 5.55-5.74(2 H. m), 6.72-6.83(3 H. m)

MASS(EI法, m/•):470(M<sup>+</sup>)

高分解能マススペクトル

計算値 (C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub>,M<sup>+</sup>) 470.2668 実制値 (M<sup>+</sup>) 470.2649 16,16-ジメナル-15-エピ-20 a, 20b,20c,20d-ナトラホモ-2,5, 6,7-テトラノル-4-オキサ-18,18, 19,19-テトラアヒドロ-4,8-インター m-フエニレン PGI<sub>2</sub> メチルエステル m.p.:83-84℃

IR(KBr注): 3480,2950,2910,2870, 2803,1599,1619,1584, 1482,1461,1425,1391, 16、16-ジメナル-20a,20b,20c。
20d-テトラホモ-2、5、6、7-テトラノ
ル-4-オキサ-18、18、19、19・テト
ラデヒドロ-4、8-インターm-フエニレン
PGI<sub>2</sub>メナルエステル
m.p.:76℃
IR(KBr法):3310、2951、2915、2855、
1755、1612、1585、1482、
1460、1425、1371、1295、
1205、1185、1118、1083、

NMR (400 MHs, CDCL<sub>3</sub>, 0): 0.88-0.92(3H, m),
0.98(3H, e), 0.99(3H, e),
1.28-1.63(7H, m), 2.02-2.88
(6H, m), 2.47-2.53(1H, m),
2.61-2.70(1H, m), 3.50(1H,

681.603cm-1

1065,1025,994,971,944,

892.861,832,781,752,721,

1380,1323,1301,1281,
1264,1201,1163,1104,
1063,1030,1002,984,
950,890,866,832,802,
764,722,704,614cm<sup>-1</sup>

NMR (400 MHz.CDCL<sub>2</sub>, 8): 0.88-0.92(3H,m),
0.98.(6H.s), 1.25-1.42(4H,
m).1.45-1.55(2H,m).1.721.75(1H,m), 1.97-2.01(1H,
m).2.04-2.29(5H,m), 2.522.59(1H,m), 2.60-2.67(1H,
m).3.53(1H,t,J=8.3Hz),
3.79(3H,s).3.93-4.01(1H,
m).4.05-4.08(1H,m), 4.73
(2H,s),5.16-5.31(1H,m),
5.68-5.77(2H,m),6.62-6.86
(3H,m)

MASS(EI 法, m/+): 470(M+)

### 狩開昭62-265279 (297)

高分解能マススペクトル

計算額 (C<sub>28</sub>H<sub>58</sub>O<sub>6</sub>, M<sup>+</sup>) 470.2668

**実剃値 (M<sup>+</sup>) 4** 

470.2657

# **吳施例133**

16,16-ジメチル-20 a,20 b,20 e, 20 d-テトラホモ-2,5,6,7-テトラノ ル-4-オキサ-18,18,19,19-テト ラデヒドロ-4,8-インタ-m-フエニレン

## PGI<sub>2</sub> (333)

16,16-シメナル-20 a,20 b,20 c, 20 d-ナトラホモ-2,5,6,7-ナトラノ ル-4-オギサ-18,18,19,19-ナト

2918,2852,1727,1611,
1584,1480,1457,1426,
1375,1361,1282,1242,
1184,1104,1063,1022,
998,964,940,881,853,

828,785.760.723cm<sup>-1</sup>

NMR (400 MHs, CDCL<sub>3</sub>, b): 0.88-0.91(3H, m),
0.97(6H, s), 1.24-1.42(4H,
m), 1.46-1.55(2H, m), 2.022.28(5H, m), 2.45-2.53(1H,
m), 2.57-2.67(1H, m), 2.773.39(3H, 输压い s), 3.46-3.50
(1H, m), 3.92-3.99(1H, m),
401-4.05(1H, m), 4.66(1H,
d, J=16.1Hz), 4.73(1H, d,
J=16.1Hz), 5.15-5.23(1H, m),
5.61-5.71(2H, m), 6.72-6.83

(3H,m)

ラデヒドロー4,8 - インターm- フエニレン PGI<sub>2</sub> メチルエステル(227.1号, 0.50 mmo 4) をメタノール(8 配)に器かし、1規定水敵化ナ トリウム水粉被( 2.5 ml, 2.5 mmol)を加え、ア ルゴン気流下室温で3時間攪拌した。反応進合物 に1 規定塩酸(2.8 ml)を加え、さらに水(10ml) を加えて酢酸エチル(10××3)で抽出した。 有機層を合わせて水(30 ml)、飽和食塩水(30 ad) で洗い、無水硫酸ナトリウム(15g)で乾 鉄した茯漁船すると1 6 , 1 6 - ジメテル - 20a, 20b, 20c, 20d-719m=-2,5, 6 , 7 - テトラノル - 4 - オキサ - 18 , 18 , 19,19-テトラアヒドロ-4,8-インター m - フェニレン PGI<sub>2</sub> ( 2 2 0.8 mg , 0.5 0 mmo 4) が単一生成物として定量的に得られた。との構造 は以下のアータより確認した。

IR(液凝法): 3375(3700-2200),2951.

MASS(EI法, m/·):456(M<sup>+</sup>)

高分斛能マススペクトル

計算値 (C<sub>27</sub>H<sub>54</sub>O<sub>4</sub>,M<sup>+</sup>) 456.2512

**奖訓伽 (M<sup>+</sup>) 456.2512** 

## 突炮例134

16,16-ジメナル-15-エピ-20\*,
20b,20c,20d-テトラホモ-2,5,
6,7-テトラノル-4-オキサ-18,18,
19,19-テトラアヒドロ-4,8-インター
m-7エニレンPG12(334)

16,16-ジメナル-15-エピ-20 \* .

特開昭 62-265279 (298)

20b, 20e, 20d-Flonte-2, 5, 6,7-テトラノル・4-オ中サー18,18, 19,19-テトラデヒドロ-4.8-インター m - フエニレン PGI。メチルエステル(227.3 写 , 0.5 0 mmol)をメタノール(8l)に浴かし、 1 規定水銀化ナトリウム水路液( 2.5 ml, 2.5 mmo4)を加え、アルゴン気況下富温で3時間提拌 した。反応混合物に1規定塩酸(2.8 m8)を加え、 さらに水(10g )を加えて、酢酸エチル(10 A6×3)で抽出した。有機形を合わせて水(30 al)、慰和食塩水(30ml)で洗い、無水硫酸ナ トリウム(158)で乾燥した後後縮すると、 16.16-ジメナル-15-エピー20 a , 20b, 20c, 20d-++ + + + + + - 2, 5, 6 , 7 - テトラノル - 4 - オキサ - 18 , 18 , 19,19-ナトラデヒドロー4,8-インター m - フェニレン PGI<sub>2</sub> (221.2mg, 0.50 mmcと) が単一生成物として定量的に得られた。とれを即

4.69 (1 H.d., J=16.6 Hz), 4.74
(1 H.d., J=16.6 Hz), 5.22-5.28
(1 H.m), 5.68-5.77 (2 H.m),
6.74-6.88 (3 H.m)

MASS(EI在,m/e): 466(M+)

高分解能マススペクトル

計算値(C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>O<sub>6</sub>,M<sup>+</sup>) 456.2512 実砌値(M<sup>+</sup>) 456.2485

(以下余白)

酸エテル/シクロヘキサン(1:3)から再結晶 すると無色針状晶が得られた。この構造は以下の データより強認した。

m.p.:63-65°C

IR(KBr法): 3428(3725-2250),2952,
2925.2854,1740.1619,
1586,1483.1461,1432,
1377,1361,1283,1257,
1199,1108,1022,966,
945.861.831,800.764,

NMR (400 MHs, CDC23, d): 0.88-0.92(3H, m),
0.98(6H, a), 1.24-1.42(4H,
m), 1.47-1.56(2H, m), 2.042.27(5H, m), 2.32-2.60(3H,
鑑広いま), 2.53-2.66(2H, m),
3.53-3.57(1H, m), 3.95-4.03
(1H, m), 4.03-4.07(1H, m),

# 実施例135

16-メチル-2,5,6,7,18,19.
20-ヘプタノル-4-オキサ-13,14-ジ ヒドロ-4,8-インタ-m-フェニレンPGI<sub>2</sub> メチルエステル(335)

335

25 xlの1ロフラスコへ16-メチル・2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノル・4-オキサ・4,8-インタ・m・フェニレンPCI2メチルエステル(86.1 xg,0.238 mmoを)を入れ、
作政エチル(10xl)で初かした。次に10xl
ラジウム・炭栄(40xg)を加え、水業ガスでフラスコ内を憧換し、意温、常圧で4時間水泵添加

特開昭62-265279 (299)

1075,1050,1020,1008,

985,958,888,862,847,

835,790,770,748,722,

を行なつた。セライトを用いてろ週してペラジウムー炭素を除き、酢酸エテルを減圧留去した。得られた黄色油状物をカラムクロマトグラフィー(メルク社ローパーカラムBタイプ、シクロヘキサン:酢酸エテル=1:2)で精製すると16ーメテルー2,5,6,7,18,19,20ーヘアタノルー4ーオキサー13,14ージヒドロー4,8ーインターmーフエニレンPGI2メテルエスナル(69両,0.190mmot)が収率80%で持られた。これな以下のデータより構造を確認した。

m.p.: 1 1 0.5 - 1 1 1.5 C

IR(KBr法): 3375,2960,2920,2890, 1750,1610,1585,1485, 1439,1380,1359,1303, 1288,1268,1250,1220, 1190,1180,1115,1090, 710 cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHz, CDC L<sub>3</sub>, 8): 0.92(3H, 4, J==
1.47Hz); 0.95(3H, 4, J==1.47Hz);
1.44-1.60(3H, m); 1.62-1.73
(4H, m); 2.05-2.08(1H, m);
2.14-2.20(1H, m); 2.40-2.46
(1H, m); 3.40-3.45(2H, m);

3.78(3H,s):4.00-4.03(1H,m):4.68-4.76(2H,m):5.26-

5.30 (1H,m):6.71-6.88(3H,

.

MASS ( E 1 法 , m/• ):364(M<sup>+</sup>) 高分解能マススペクトル

> 計算值 (C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>,M<sup>+</sup>):364.1855 例定値 (M<sup>+</sup>) :364.1893

### 疾施例136

18,16-ジメナル-2,5,6,7-テト ラノル-4-オキサ-13,14-ジヒドロ-4, 8-インタ-m-フエニレンPGI<sub>2</sub>メナルエステル (336)

25 xlの1ロフラスコへ16,16-ジメテル -2,5,6,7-テトラノル-4-オキサ-4, 8-インタ・m-フエニレンPGI<sub>2</sub>メテルエステル (39 xg,0.093 mmoL)を入れ、酢酸エテル (5 xl)で溶かした。次に10 メパラジウム-炭 梁(15 xg)を加え、水業ガスでフラスコ内を個 換し、室弧、常圧で4時間水素添加を行なつた。セライトを用いてろ過してパラジウム-炭素を飲き、酢酸エナルを減圧留去した。得られた無色相状物をカラムクロマトグラフイー(メルク社ローパーカラムBタイプ、シクロへキサン:酢酸エテルニ1:6)で精製すると16,16-ジメテル-2,5,6,7-テトラノル-4-オキサー13,14-ジヒドロ-4,8-インターm-フエエレンPGI2メテルエステル(27.7時,0.066mmo4)が収率71まで得られた。この構造は以下のデータで確認した。

(3H, a); 0.89-0.93(2H, m);

# 特開昭62-265279 (300)

MASS(EI法, m/e):420(M+)

高分解能マススペクトル

計算值(C24H36O6,M+):420.2511

**刺定値(M<sup>+</sup>) :420.2536** 

## 実施例137

16,18-ジメテル-2,5,8,7-テト ラノル-20s-ホモ-4-オキサ-13,14 -ジヒドロ-4,8-インタ-m-フエニレン

PGI2メナルエステル (337)

フィー(メルク社ローパーカラムBタイプ、シクロへ中サン:酢酸エテル=1:2)で精製すると16,16-ジメテル-2.5,6,7-テトランル-20a-ホモ-4-オキサ-13,14-ジェドロ-4,8-インタ-エーフエニレンPCI2メテルエステル(53.7m,0.124mmaL)が収率68まで得られた。これの構造は以下のデータより確認した。

IR (液膜法): 3470,2970,2940,2870, 1755,1612,1599,1490, 1465,1440,1375,1300, 1220,1195,1115,960, 915,855,800,730cm<sup>-1</sup>

915,855,800,730 cm<sup>-1</sup>

NMR(400 MHs, CDCL<sub>3</sub>,8):0.86-0.91(9H,m);

1.18-1.32(8H,m);1.40-1.52
(2H,m);1.57(2H,m);1.671.77(2H,m);2.04-2.09(1H,m);2.15-2.21(1H,m);2.40-

25 \*\*\*\*201ロフラスコへ16,16-ジメナル-2,6,6,7-ナトラノル-20 \*\*\* - ホモー4-オキサー4,8 \*\* インターm-フエニレン PGI\*\*メナルエステル(79 \*\*\*\*\*,0.183 \*\*\* mool)を入れ、酢酸エナル(10 \*\*\* がかした。次に10 \*\*\* パラジウム - 炭衆(39 \*\*\*\*)を加え、水米ガスでフラスコ内を置換し、室温、常圧で5時間水来添加を行なつた。セライトを用いてろ過してパラジウム・炭素を除き、酢酸エナルを放圧留去した。得られた無色油状物をカラムクロマトグラ

2.47 (1H, m); 3.28-3.31 (1H, m); 3.41-3.45 (1H, m); 3.78 (3H, s); 4.01-4.05 (1H, m); 4.67-4.76 (2H, m); 5.26-5.31 (1H, m); 6.71-6.88 (3H, m);

MASS (EI法, m/·):434(M+)

高分解能マススペクトル

計算值(C25H58O4,M+):434.2668

砌定值(M<sup>+</sup>)

: 4 3 4.2 6 5 9

### 実施例138

16,16,17-トリメチル-2,5,6,
7,19,20-ヘキサノル-4-オキサ-13,
14-ジヒドロ-4,8-インタ-m-フェニレ

### ン PGI<sub>2</sub> メチルエステル (338)

338

特開昭62-265279 (301)

25#0107923~16,16,17-1 リメテル-2,5,6,7,19,20-ヘヤサ ノル・4・オキサ・4 , 8・インタ・ヰ・フエニ レン PGI, メナルエスナル(121.3円, 0.300 mme4 )を入れ、非酸エテル(15㎡)で紹かし た。次に10メイラジウム - 炭梁(39町)を加 え、水米ガスでフラスコ内を破損し、緊張、常圧 でも時間水象が加を行なつた。セライトを用いて ろ送してパラジウム・炭巣を除き、酢漿エチルを 雄圧留去した。 得られた無色油状物をカラムクロ マトグラフイー(メルク社ローペーカラムBタイ プ、シクロヘキサン:酢酸エナル四1;2)で精 梨すると16、16、17-トリメナル・2、5。 8,7,19,20-~++/ル-4-オ+サー 13,14-9EP=-4,8-428-m-7 エニレン PGI, メナルエステル (101.4 mg, 0.250 mmol)が収率 80 ダで得られた。これをn-へ キサンプ印献エテルで再踏品すると白色結晶が必

5れた。これは以下のアータより構造を概認した。 m.p.: 94-95℃ IR(模様法): 3425,2980,2900,2870, 1740,1620,1610,1598, 1438,1462,1450,1422, 1390,1372,1300,1245, 1220,1193,1110,1048,

NMR (400 MHz, CDC4, 4): 0.76 (3H, a): 0.81-

958,915,854,838,790, 772,734,710,639,610cm<sup>-1</sup>

0.90(9H,m);1.37-1.53(3H,m);1.67-1.80(3H,m);1.98-2.06(2H,m);2.14-2.20(1H,m);2.40-2.46(1H,m);3.41-3.49(2H,m);3.78(3H,s);3.95-4.02(1H,m);4.67-4.76

(2H.m); 5.26-6.30(1H.m); 6.71-6.88(3H.m)

MASS(EI法, m/+): 406(M<sup>+</sup>)

高分解能マススペクトル

計算值 (C25H54O6,M<sup>+</sup>):406.2355

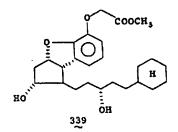
御定値(M<sup>+</sup>)

: 406.2375

**突旋例139** 

17-シクロヘキシル-2,5,6,7,18, 19,20-ヘプタノル-4-オキサ-13,14 - ジヒドロ-4,8-インターローフエニレン

PGI2 メチルエステル(339)



2 5 m6の 1 ロフラスコへ 1 7 - シクロヘキシル - 2 , 5 , 6 , 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - ヘデタノ ル- 4 - オキサ - 4 , 8 - インタ - m - フエニン  $\nu$  PGI  $_2$  メナルエステル ( 8 1. 3  $\varpi$  , 0.1 8 9mmo4)を入れ、酢酸エチル(10%)で溶かし た。次に10分ペラジウムー炭糸(34号)を加 え、水泉ガスでフラスコ内を置換し、窓温、常圧 て4時間水素能加を行なつた。セタイトを用いて ろ通してパラジウム・炭菜を除き、酢酸エチルを 滅圧留去した。得られた無色袖状物をカラムクロ マトグラフイー(メルク社ローパーカラムBタイ プ、シクロヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精 製すると17-シクロへキシル-2,5,6,7. 18,19,20-ヘアタノル・4-オキサ-13. 14-ジヒドロー4,8-インターカーフエニレ ン PGI, メチルエステル(58.7 mg, 0.136 m mol) が収率72月で得られた。これをn-ヘキサン/ 酢酸エチルで再結晶すると白色結晶が得られた。 この構造は以下のデータより確認した。

m.p.: 8 8.5 - 9 0 C

IR(KBr法): 3320,2930,2860,1740,

# 特開昭 62-265279 (302)

1620,1590,1490,1463,
1467;1396,1369,1357,
1300,1282,1250,1222,
3202,1168,1152,1115,
1065,1052,1035,1012,
958,906,870,858,808,
756,722cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHs, CDC4<sub>5</sub>, 4); 0.38-0.96(2H, m); 1.10-1.34(6H, m); 1.49-1.72(13H, m); 2.04-2.10(1H, m); 2.16-2.20(1H, m); 2.41-2.46(1H, m); 3.43-3.46(1H, m); 3.60-3.66(1H, m); 3.78(3H, s); 4.00-4.05(1H, m); 4.68-4.76(2H, m); 5.25-5.30(3H, m); 6.70-6.87(3H, m)

MASS(EI法,m/o):432(M<sup>+</sup>) 高分済能マススペクトル

前限エナル(1234)で潜かした。次に105ペラジウム-炭染(1239)を加え、水炭ガスでフラスコ内を附近し、崩崩、防圧で3時間水無添加を行なつた。セライトを用いてる通してペラジウム-炭染を放きで解散エナルを放圧割去した。 神られた無色袖状切をカラムタロマトグラフィー (メルタ社ローパーカラム B タイプ・シクロへキサン: 酢似エナルロ1:2)で積裂すると16,16-ジメナル-3,5,6,7-ナトラノルー4,18-ジオキサ・13,14-ジェドロ-4,8-インターカーアエエレンPGI2メナルエステル(64.29,0.132mme4)が収率76まで 得られた。

1R(被與法): 3400,2980,2930,2880, 1760,1620,1595,1485, 1465,1440,1390,1295, 1250,1220,1190,1110, 1070,1030,980,955,910, 計算値 (C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>O<sub>6</sub>,M<sup>+</sup>): 432.2511 砌定値 (M<sup>+</sup>) : 432.2529

**突施例140** 

16,16-ジメテル-2,5,6,7-テト

フノル-4,18-ジオキサ-13,14-ジヒ

ドロ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI2メテ

ルエステル(340)

2 5 M の 1 ロフラスコへ 1 6 , 1 6 - ジメチル - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラノル - 4 , 1 8 - ジオ キサ - 4 , 8 - インター m - フエニレン PCI<sub>2</sub>メチ ルエステル ( 8 4.7 m) , 0.2 0 1 mmo L ) を入れ、

850,835,770,730cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHs,CDCL<sub>3</sub>,8):0.88(3H,s),0.93
(3H,s):1.18-1.20(3H,m);
1.45-1.75(6H,m);2.01-2.04
(1H,m);2.14-2.20(1H,m);
2.42-2.49(1H,m);3.28-3.35
(2H,m);3.41-3.52(4H,m);
3.78(3H,s);4.10-4.15(1H,m);4.70-4.72(2H,m);5.25-5.30(1H,m);6.87-6.89(1H,m)

MARS ( E I 法, m/\* ): 422 ( M<sup>+</sup> ) 高分解他マススペクトル

計算額(C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>7</sub>,M<sup>+</sup>):4222304 湖定館(M<sup>+</sup>) :4222293

突跑例141

1 6 , 1 6 - ジメナル - 2 , 5 , 6 , 7 - ナト ラノル - 4 , 1 8 - ジオキサ - 1 3 , 1 4 - ジェ

# ドロー4 . 8 - インター m - フエニレン PGI 2 (341)

25 mlのフラスコへ16,16-ジメテル-2,5,6,7-テトラノル-4,18-ジメキサー13,14-ジヒドロー4,8-インターm-フエニレンPGI2メテルエステル(45 m),0.107mmo4)を入れ、メタノール(4 ml)で静かし、1規定水酸化ナトリウム水溶液(0.36 ml)を加えた。フラスコ内をアルゴンガスで置換した後、盆温で3時間提择した。メタノールを減圧留去した後、水を3 ml加え、1規定塩酸水溶液で出2とし、酢酸エテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水

682 cm 1

NMR (400MHs, CDC4<sub>3</sub>, 3): 0.88 (3H, s): 0.93
(3H, s): 1.20 (3H, t, J=6.83Hz);
1.44-1.56 (2H, m): 1.63-1.72
(2H, m): 2.03-2.10 (1H, m):
2.12-2.17 (1H, m): 2.37-2.44
(1H, m): 2.45-2.74 (3H, m):
3.32 (2H, q, J=9.28Hz): 3.423.52 (4H, m): 4.03-4.06 (1H, m): 4.66 (2H, dd, J=16.6Hz):
5.25-5.30 (1H, m): 6.72-6.81
(2H, m): 6.89 (1H, d, J=7.33

MASS (EI法, m/e):408(M<sup>+</sup>) 高分解能マススペクトル

計算値(C<sub>22</sub>H<sub>52</sub>O<sub>7</sub>,M<sup>+</sup>):408.2148 測定値(M<sup>+</sup>) :408.2178 で洗浄し、ついで無水硫酸ナトリウムで乾燥した 後、酢酸エチルを被圧質去した。16.,16-リメチル-2,5,6,7-テトラノル-4,18-リオギサ-13,14-ジェドロ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI2(39,3啊,0.963mmのと)を収率90まで得た。これをローへキサン/酢酸エチルで再結晶すると白色結晶が得られた。この構造は以下のデータより確認した。

m.p.:125-126C

IR(KBr法): 3350.3230.2980.2950,
2920.2900.2880.1725,
1680.1620.1610.1595,
1485.1465.1440.1380,
1366.1325.1305.1285.
1255.1240.1195.1185.
1170.1105.1070.1045,
1020.980.935.895.870,
845.825.795.750.729,

#### 突病例142

16.16-ソメナル-2,5,6,7-ナト ラノル-4,18-ジオキサ-4,8-インタm-フエエレンPGI2エテルエステル(342)

342

アルゴンガスで血換した30mの2ロフラスコへ16,16・ジメテル-2,5,6,7-テトラノル-4,18-ジオキサ-4,8-インターm-フエニレンPGI<sub>2</sub>(63.8 m,0.152 mmol)を入れ、解水テトラヒドロフラン(7 m)で溶かした。次に氷冷下でトリエテルアミン(0.028 m,0.201 mmol)、クロロギ雲エテル(0.016

特開昭 62-265279 (304)

w, 0.1 6 8 m me4 ) を加え、玄温に戻し、4 時 2875,1762,1620,1595. 間機拌袋、線水エタノール(D.046 sl. 1.52 1495,1470,1450,1440, mmol)を加え、80℃で1晩撹拌した。冷却後 1380,1365,1298,1240, 節限エテル(10㎡)を加え、処和炭酸水煮ナト 1210,1185,1118,1090. リウム水潜放で洗い、次に飽和食塩水で洗い、無 1070,1045,1025,1005, 水研設ナトリウムで乾燥した後、経媒を減圧貿去 989,950,905,895,865, した。得られた女色推扶物をカラムクロマトグラ フィー(メルク社ローパーカラム8タイプ,シクロ NMR (400MHs, CDC  $L_1$ , \$): 0.92(3H, s): 0.95 ヘキサン:酢酸エテル=1:4)で相戯すると 16,16-2171-2,5,6,7-719 1.28 (3H, t, J=7.328z); 1.58 ノル・4,18・ジオキサ・4,8-インタ・m ・フエニレン POI, エナルエステル(5 3.5 叫。

紹晶が得られた。これの構造は以下のデータより 殺奴した。

IR(KBr法): 3380,3300,2975,2940,

0.123 mmo4)が収率81分で得られた。これ

をローペキサン/酢酸エチルで再始品すると白色

MASS (EI法, m/·):434(M+)

高分解能マススペクトル

m.p. : 9 4.5 - 9 5 T

計算值 (C24H34O7,M+):434.2304.

湖定値(M+)

: 434.2292

突拍例143

16,16-28+2-2,5,6,7-+1 ラノルー4,18-ジオキサー4,8-インター m - フェコレン PGI。シクロヘキシルメチルエス テル (343)

アルゴンガスで置換した30粒の2ロフラスコ

835,790,780,760,730cm<sup>-1</sup> (3H, a); 1.19-1.23(3H, m); (2日,幅広い。);2.05-2.12(1日, m):2.51-2.56(1H,m);2.60-2.67(1H,m);3.33(2H,44. J=8.78Hz); 3.46-3.54(3H,m); 3.94-3.99(2H,m):4.22-4.28 (2H,m);4.70(2H,s);5.20-5.25(1H,m); 5.67-5.69(2H, m):6.72-6.81(3H,m)

へ16,16-リメナル-2,5,6,7-テト ラノル・4,18-ジオキサー4,8-インター m - フェコレン PGI, (8 4 mg, 0.1 9 7 mmo 4) を入れ、無水ナトラヒドロフラン(8m)で絡か した。次に氷殆下でトリエテルアミン(0.034 ab, 0.236 mmo4)、クロロギ酸エテル(0.02 a4, 0.217 m mo 4) を加え、宣弘に戻し、4時 間撹拌後、シクロヘキシルメナルアルコール(0.24 al, 1.97 mmol)を加え、60 でで1 晩漿拌し た。冷却後、酢酸エナル(10g)を加え、飽和 炭酸水素ナトリウム水器液で洗い、次に飽和食塩· 水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶 媒を滅圧留去した。得られた黄色油状物をカラム クロマトグラフイー(メルク社ローペーカラムB タイプ。シクロヘキサン:酢酸エチル=1:4) で精製すると16,16-ジメチル-2,5,6, **7-テトラノルー4,18-ジオキサー4,8-**インタ・m - フエニレン PGI, シクロヘキシルメ

# 特開昭62-265279 (305)

ナルエステル ( 7 5.2 m , 0.1 5 0 mmo4 ) が収率 7 6 多で得られた。これを n - ヘキサン/ 酢酸エナルで再結晶すると白色結晶が得られた。これは以下のアータより構造を確認した。

m.p.:107-109C

IR(KBr 法): 3330,2970,2930,2860,

1758,1678,1620,1596,

1490,1470,1435,1420,

1400,1380,1370,1330,

1303,1280,1260,1240,

1210,1188,1165,1158,

1119,1100,1080,1046,

1039,1031,1010,990,

978,960,910,893,870,

838,790,762,732,700cm<sup>-1</sup>

NMR (400MHs.CDC41,8):0.88-0.95(8H,m);

1.1 4 - 1.2 6 (6 H , m); 1.5 9 - 1.7 1

(7H,m); 2.05-2.11(2H,m);

2.51-2.53(1H,m):2.60-2.67 (1H,m):3.28-3.38(2H,m); 3.46-3.53(3H,m):3.95-3.99 (4H,m):4.73(2H,m):5.18-5.24(1H,m):5.67-5.69(2H,m):6.72-6.80(3H,m)

MASS(EI法, m/e):502(M+)

高分解能マススペクトル

計算值 (C29H42O7,M+):502.2937

**剛定値(M<sup>+</sup>) :502.2930** 

(以下余白)

# 突始例144

1 6 , 1 6 - ジメナル - 2 , 5 , 6 , 7 - ナト ラノル - 4 , 1 8 - ジオキサ - 4 , 8 - インター m - フエニレン PGI<sub>2</sub> フルフリルエステル (344)

アルゴンガスで歴換した30%の2ロフラスコへ16,16-ジメチル-2,5,6,7-テトラノル-4,18-ジオギサ-4,8-インターm-フェニレンPGI<sub>2</sub> (84%,0.207mmot)を入れ、無水チトラヒドロフラン(8%)で耐かした。次に氷冷下でトリエチルアミン(0.035mb,0.249mmot),クロロギ酸エチル(0.022

配す、0.228 mmol)を加え、電温に戻し3時間 選押後、フルフリルアルコール(0.18 ml,2.07 mmol)を加え、60℃で1晩批拌した。冷却後、 酢酸エチル(10 ml)を加え、飽和炭酸水染ナトリウム水が被で沈い、次に飽和食塩水で洗い、線 水硫酸ナトリウムで乾燥した後、が緩を減圧留去 した。得られた黄色油状物をカラムクロマトグラフィー(メルク社ローバーカラムBタイプ、シクロヘキサン:酢酸エチル=1:4)で精製すると 16、16・ジメテル・2、5、6、7・テトラノル・4、18・ジオキサ・4、8・インタ・m ーフエニレン PGI2 フルフリルエステル(96.5 mg,0.199 mmol) が収率96%で得られた。 これをn・ヘキサンノ酢酸エチルで再結晶すると 白色結晶が得られた。

これの構造は以下のデータより確配した。 m.p.:95.5-96で IR(KBr法):3320.3070.3040.2970.

# 特開昭62-265279 (306)

2930,2860,1758,1670, 6.36-6.37(1H,m),6.42-6.43 1619,1592,1485,1465, (1H,m),6.70-6.80(3H,m), 1435,1420,1380,1365, 7.42-7.43(1H,m)

1298.1280.1238,1210, MASS(EI 法、m/e):486(M<sup>+</sup>)

1180,1162,1120,1090。 高分解能マススペクトル

1075,1040,1032,1005, 計算値(C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>O<sub>8</sub>,M<sup>+</sup>) 486.2253

985,975,955,905,890, 突測値(M<sup>+</sup>) 486.2236

862,835,790,782,739,

(以下余白)

NMR(400MHs, CDC2<sub>3</sub>, b): 0.92(3H, e), 0.95
(3H, e), 1.21(3H, t, J=7.33
Hs). 1.63(2H, 经底( e), 2.022.09(1H, m), 2.49-2.54(1H, m), 2.59-2.65(1H, m), 3.33
(2H, dd, J=8.79Hs), 3.453.52(3H, m), 3.90-3.96(2H, m), 4.73(2H, s), 5.17-5.22
(3H, m), 5.63-5.71(2H, m),

73000-1

#### 突舱例145

16,16-ジメナル-2,5,6,7-ナト
ラノル-4,18-ジオキサ-4,8-インタm-フェニレン PGI<sub>2</sub> (1-カルポメトキシエチ
ル)エステル(345)

アルゴンガスで置換した30 Mの2ロフラヌコへ16,16-ジメチル-2,5,6,7-テトラノル-4,18-ジオギサ-4,8-インターm-フェニレン PGI<sub>2</sub> (109.19,0.269 mmoL)を入れ、無水チトラヒドロフラン(10 mb)で部かした。次に氷冷下でトリエチルアミン

(0.045 mb, 0.322 mmoん), クロロヤ酸エ ナル (0.028 ml, 0.296 mmol)を加え、室 進に戻して5時間投枠後、乳酸メナルエステル (0.256 ml, 2.69 mmol)を加え、60 Cで 1晩提拌した。冷却後、酢酸エチル(20 al)を 加え、飽和炭酸水業ナトリウム水溶液で洗い、次 に飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥 した後、潜媒を波圧貿去した。得られた黄色油状 物をカラムクロマトグラフイー(メルク社ローパ ーカラム人タイプ、シクロヘキサン:酢酸エチル =1:4)で精製すると16,16-ジメチルー 2,5,6,7-テトラノル-4,18-ジオキ サー4.8-インタ・m-フエニレン PGI。(1 ·カルポメトキシエチル ) エステル ( 3 5.1 m), 0.071 mmol ) が収率26%で得られた。とれ をn - ヘキサン/エチルエーテルで再結晶すると 白色枝札が得られた。

とれの構造は以下のデータより確認した。

# 特開昭62-265279(307)

m.p.:89.5-90.5℃

IR(KBr法): 3330,3270,2980,2940. 2880,1775,1750,1620, 1590,1490,1465,1438, 1380, 1360, 1298, 1280, 1238,1175,1120,1070, 1045,1030,1005,975, 965,950,890,860,850, 835,790,780,760,730cm-1 NMR (400MHz, CDCLz, 8): 0.92(3H. a), 0.95 (3H, s), 1.20(3H, t, J=7.02 H: ), 1.24 - 1.30 (3H, m), 1.70 (1H.幅広い。), 2.04 - 2.10(1H, m),2.34(1H,極広い。),2.48-254(1H,m), 260-267(1H, m), 3.30(2H, dd. J=8.85H's), 3.46-3.52(3H.m), 3.74(3H, e.), 3.9 I - 3.9 7 (1H, m), 4.2 2 -

4.28(2H, m), 4.71-4.82(2H, m), 5.19-5.24(1H, m), 5.63-5.71(2H, m), 6.72-6.80(3H, m)

MASS(EI法、m/+):492(M+)

計算框 (C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>O<sub>p</sub>,M<sup>+</sup>) 492.2359

**御定値 (M<sup>+</sup>)** 

高分解能マススペクトル

492.2358

#### 突施例146

16,16-ジメテル-2,5,6,7-テト ラノル-4,18-ジオキサ-4,8-インタm-フェニレン PGI<sub>2</sub> ペンジルエステル (346)

アルゴンガスで歴換した30㎡の2口フラスコ へ、16,16-ジメナル・2,5,6,7-テ トラノル・4,18・ジオキサ・4,8・インタ - m - 7 x = V > PGI, (70 mg, 0.172 mmol) を入れ、無水テトラヒドロフラン(6㎡)で群か した。次に氷冷下でトリエナルアミン (0.029 mb. 0.206 mmoシ)、クロロギ酸エテル(0.018 nl, 0.189 mmol)を加え、宝温に戻して4時 間投控後、ペンジルアルコール ( 0.184, 1.72 mmo4)を加え、60℃で1晩提押した。冷却後、 **酢酸エチル(10%)を加え、飽和炭酸水業ナト** リウム水溶液で洗い、次に飽和食塩水で洗い、無 水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を破圧留去 した。得られた黄色油状物をカラムクロマトグラ フィー(メルク社ローパーカラムBタイプ、シク ロヘキサン:酢酸エチルコ1:4)で精製すると 16,16-ジメチル-2,5,6,7-テトラ ノルー4、18 - ジオキサー4,8 - インターロ

- フェニレン PGI<sub>2</sub> ペン リルエステル (7 5.2 時, 0.1 5 2 mmol) が収率 8 8 % で得られた。これを n - ヘキサン/酢酸エテルで将結晶すると白色 結晶が得られた。この構造は以下のアータより強 級した。

m.p.:74.5-75C

IR(KBr法): 3325,3050,2980,2940,

2880,2820,1760,1620,

1590,1485,1465,1435,

1380,1365,1298,1238,

1215,1180,1165,1120,

1090,1070,1045,1035,

1005,985,975,955,905,

890.862.835.780.760,

738,730,700cm ~1

NMR (400MHs, CDCL3,  $\delta$ ): 0.92 (3H, a), 0.95

(3H.s).1.19-1.23(3H.m).

1.58(2H, 附広い。), 2.01-2.08

# 特開昭62-265279 (308)

(1H,m), 251-253(1H,m), 2.58-2.64(1H,m), 3.29(1H.d, d, J=8.79Hz), 3.37(1H,d, J=9.23Hz), 3.46-3.52(3H,m), 3.90-3.98(2H,m), 4.76(2H, s), 5.15-5.22(3H,m), 5.66-5.68(2H,m), 6.70-6.80(3H, m), 7.32-7.37(6H,m)

高分解能マススペクトル

計算値(C<sub>2</sub>,H<sub>8</sub>,0<sub>7</sub>,M<sup>+</sup>) 496.2461

阅定值(M<sup>+</sup>) 496.2444

突施例147

16,16-ジメチル-2,5,6,7-ナト ラノル-4,18-ジオキサ-4,8-インター m-フエエレン PGI<sub>2</sub> p-プロモフエナシルエス テル (347)

られた。これをカラムクロマトグラフィー(メルク社ローパーカラム B タイプ、シクロへやサン:
酢酸エナル=1:4)で精製すると16,16ジメナル-2,5,6,7-テトラノル-4,18
-ジオキサ・4,8-インターm-フエニレン
PGI2 p-プロモフエナシルエステル(91.1 Pp,
0.151 mmole)が収塞77分で得られた。これ
をn-ヘキサン/酢酸エテルで再結晶すると白色
結晶が得られた。この構造は以下のデータより確
認した。

m.p. :103-105C

IR(KBr 差): 3400,2980,2930,2850,
1775,1700,1620,1590,
1485,1460,1445,1420,
1400,1360,1290,1280,
1245,1010,970,895,865,
835,820,800,795,770,
730,710cm<sup>-1</sup>

0 COOCH<sub>2</sub> CO - Br

O OH

347

アルゴンガスで置換した30㎡の2ロフラスコへ、16,16-ジメチル-2,5,6,7-テトラノル-4,18-ジメキヤ-4,8-インターカーフエニレン PGI<sub>2</sub> (80町,0.197mmet)を入れ、無水ジメチルホルムアミド(3㎡)で形かした。次に氷冷下でトリエチルアミン(0.030 ml,0.217mmet)、p-プロモフエナシルプロマイド(55町,0.200 mmet)を加え、室盛で6時間提拌した。水を5㎡加え、エチルエーテルで抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥したそ、降鮮を波圧留去すると無色油状物が得

NMR(400MHx, CDCL<sub>3</sub>, d): 0.92(3H, s); 0.95
(3H, s), 1.19-1.24(3H, m),
1.58(2H, 烟底(s)), 2.06-2.13
(1H, m), 2.54(1H, q, J=7.32
Hs), 2.61-2.67(1H, m), 3.33
(2H, dd, J=8.79Hs), 3.463.55(3H, m), 3.94-4.00(2H, m), 4.88-5.00(2H, m), 5.215.26(1H, m), 5.39(2H, s),
5.64-5.74(2H, m), 6.77-6.86
(3H, m), 7.64(2H, d, J=8.79Hs)

MASS(EI 法、m/•):602(M+)

高分解能マススペクトル

計算値(C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>O<sub>8</sub>Br) 602.1372 制定値(M<sup>+</sup>) 602.1489

# 特開昭 62-265279 (309)

#### 突胎例 1 4 8

16.16-ジメナル・2.5.6.7-ナト ラノル・4.18-ジオキサ・4.8-インター m - フエニレン PGI, カルポキサミド (348)

アルゴンガスで置換した30 Mの2 ロフラスコへ、15,16-ジメテル-2,5,6,7-テトラノル-4,18-ジオキサ-4,8-インターm-フェニレンPGI<sub>2</sub> (80 叫,0.197 mmol)を入れ、無水テトラヒドロフラン(8 M)で形かした。次に氷冷下でトリエテルアミン(0.25 M,1.79 mmol)、クロロギ酸エチル(0.16 M,

1655,1610,1488,1465,
1392,1355,1290,1197,
1170,1155,1102,1070,
1030,1010,972,945,859,
830,790,763,728cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHs,CDC2<sub>3</sub>,8): 0.92(3H,s), 0.95
(3H,s), 1.19-1.23(3H,m),
1.76(2H,s), 2.45-2.55(2H,m), 2.62-2.69(1H,m), 3.34
(2H,44,J=8.79Hs), 3.463.55(3H,m), 3.96-3.98(2H,m), 4.56(2H,s), 5.19-5.25
(1H,m), 5.50(2H,如広い。),
5.66-5.68(2H,m), 6.76-6.85
(3H,m)

MASS(EI 法、m/+):405(M<sup>+</sup>) 高分解能マススペクトル

計算値 (C<sub>22</sub>H<sub>51</sub>O<sub>6</sub>N,M<sup>+</sup>) 405.2151

1.68 mm e ん )を加え、宝温に戻して 4 時間 後拌 した。次にアルゴンガスで隆換した100元の2 ロフラスコへ液体アンモニア(8g)を入れ、 - 3 3 ℃に冷却し、との中へ上記反応液を1 5 分 間で腐下した。同位度で2時間提押した後、液体 アンモニアを除き、創和食塩水(5㎡)を加え、 エチルエーテルで3回抽出した。抽出液を悠和食 塩水で洗い、次に無水硫酸ナトリウムで乾燥した 徒、啓媒を滅圧留去し、カラムクロマトダラフィ 一(メルク社ローパーカラムAタイプ。酢酸エチ ル:アセトニトリル=4:1)で精製し、n‐ヘ キサン/酢酸エテルで結晶化させ、16,18~ ジメナル - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラノル - 4 , 18 - ジオキサ・4 , 8 - イン タ・m - フェニレン PGI 2 カルポキサミド ( 1 2 mg , 0.0 3 0 mmo L) を収率15分で得た。との構造は以下のテータよ り確認した。

IR( 液镁法): 3340,3200,2980,2880,

**砌定値 (M<sup>+</sup>)** 

40 5.2 1 6 0

夹施例149

3-アカルポキシ-3-ヒドロキシメチル20a-ホモ-2,5,6,7-テトラノル-4
-オキサ-4,8-インタ-エ-フェニレンPGI<sub>2</sub>
(349)

20 a - ホモ- 2, 5, 6, 7 - テトラノル4 - オキサ- 4, 8 - インタ- m - フェニレン
PGI<sub>2</sub> メチルエステル(95 m, 0.24 mmol)
をメタノール(10 m) に俗かし、この存在に三
塩化セリウム・7水和物(105m, 0.29 mmol)

を加え、さらに宣復で水梁化ホウ素ナトリウム (2909,77 mm ol)をゆつくり加えた。 窒 温で2時間提拌した後に、飽和炭酸水素ナトリウ △水稻液(5型)を加え、繊維した。残渣に酢酸 エテルを加えて戸過し、沈慶物を酢酸エチルで3 四洗つた。伊赦を合わせて水(20%)、粒和食 塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮 すると96町の残渣が得られた。この残液をカラ ムクロマトグラフィー(シリカゲル:アセトニト リル/塩化メチレンコ1:1)で精製すると白色 結晶の3-デカルポキシ-3-ヒドロキシメナル - 2 0 a - 水モ - 2 , 5 , 8 , 7 - テトラノル -4-オキサー4,8-インターローフェニレン PGI2 (83mg, 0.17mmol) が69.8季の収 率で得られた。この構造は以下のテータにより確 思した。

m.p. 143.5~144℃(酢酸エチルから再結晶) IR(KBr法): 3490,3400,2950,2940,

高分解能マススペクトル

計算値(C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub>,M<sup>+</sup>) 376.2250

実測値 (M<sup>+</sup>) 376.2238

**與施例 1 5 0** 

3-アカルポキシ-3-ヒドロキシメテル-16-メテル-2,5,6,7-テトラノル-4 -オキサ-4,8-インタ-m-フエニレン PGI<sub>2</sub>

(350)

16-メチル-2,5,6,7-テトラノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フェニレン PGI2 メチルエステル(75.3 mg,0.19 mmol) 特開昭 62-265279 (310)

2860.1620.1590.1495. 1470.1300.1270.1230. 1200.1170.1100.1080. 990.970.950.910.880.

560,460cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHz, CDCL<sub>5</sub>, b): 0.90(3H, t, J=6.8 Hs), 1.2-1.7(10H, m), 2.0
2.1(1H, m), 2.3-2.5(1H, m),

2.43(1H, q, J=8.6Hz), 2.66

(1H, dt, J=7.0, 13.7Hz), 2.7

-2.85(1H, m), 2.9-3.0(1H, m),

3.45(1H, t, J=8.6Hz), 3.85
3.95(3H, m), 4.0-4.1(3H, m),

5.17(1H, ddd, J=5.4, 7.0, 8.6

Hz), 5.5-5.7(2H, m), 6.7-6.85

(3H, m)

MASS(EI 法、m/+):376(M+)

をメタノール(38×1)に唇かし、三塩化セリク ム・7水和物(80.5 mg, 0.22 mmot)を加え て紹かし、宣温で模律している中へ水素化ポウ素 ナトリウム ( 4 3 2.4 4 mg , 1 0.3 mmol )を加 えて1時間45分間提押した。 皮応退合物に水 (30 kl)を加えて10分間提拌した後七ライト を用いて吸引ろ通し、酢酸エナル(200%)で 洗い、ろ液を設縮して、強盗を酢酸エチル(30 N/×3)で抽出した。有機層を合わせて水(100 118)、飽和食塩水(10018)で洗い、無水硫酸 ナトリウム(208)で乾燥した径鐘組すると、 80.69の油状物が得られた。この油状物をカラ ムクロマトグラフィー(シリカゲル:5 まメタノ ール - 酢酸エナル ) によつて精製すると、3 - ナ カルポキシ・3・ヒドロキシメチル・16・メチ ルー2.5.6,7-テトラノル-4-オキサー 4 , 8 - インターm - フェニレン PGI, (51.3 P). 0.1 4 mmol ) が 7 3 % の収率で得られた。この

特開昭 62-265279 (311)

構造は以下のデータより確認した。

IR(KBr 注):3475,2950,2915.2860, 1619,1588,1485,1453, 1368,1290,1223,1190, 1160,1084,1063,1023, 983,940,895,865,824,

781.760.721cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHs,CDC23,3): 0.88-0.97(6H,m),
1.15-1.69(7H.m), 2.02-2.11
(1H,m), 2.11-2.23(1H,幅広い
a), 2.44-2.52(1H,m), 2.532.59(1H,億広い。), 2.64-2.72
(1H.m), 2.83-2.91(1H,億広い
a), 3.47(1H,t,J=8.30Ha),
3.88-4.01(4H,m), 4.11-4.18
(2H.m), 5.16-5.22(1H,m),
5.57-5.67(2H,m), 6.74-6.85

(3H.m)

ユレン PGI<sub>2</sub> メナルエステル(192.879, 0.461 mmol)をメタノール(20×1)に海かし、三塩 化セリウム・7水和物(206.0m。0.553 mmol)を加えて潜かし、-15℃で技拌してい る中に水素化ホウ素ナトリウム(863.4 19)。 19.5 mmo4 )を加えて、2時間攪拌した。反応 ' 混合物に水(10%)を加えて溶媒を習去した後 沈殿をハイフロスーパーセルでろ通し、そのろ彼 を酢酸エチル(20×××)で抽出し、ついで酢 酸エテル層を水(20m4)かよび飽和食塩水 (20 xd)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、激焰 すると油状物が得られた。これをカラムクロマト グラフィー(シリカゲル、酢酸エチル)で分離精 製すると3-アカルサキシ-3-ヒドロキシメチ ル・16,16、シメナル・2,5,6,7-テ トラノル・4 - オキサー4 , 8 - インターm-フ エニレン PGI ( 1 6 0.4 %) . 0.4 1 1 mmeと ) が89.1多の収率で得られた。との構造は以下の

MASS(m/\*):376(M<sup>+</sup>)

高分解能マススペクトル

計算値(C<sub>22</sub>H<sub>52</sub>O<sub>5</sub>,M<sup>+</sup>) 376.2250

**突刺値 (M<sup>+</sup>)** 

3 7 6.2 2 6 5

夹施例151

3 - デカルポキシ-3 - ヒドロキシメチル・

1 6 , 1 6 - リメナル - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラ ノル - 4 - オキサ - 4 , 8 - インタ - m - フエニ

レン POI 2 (3<u>5</u>1)

16,16-ジメテル-2,5,6,7-テト ラノル-4-オキサ-4,8-インタ-m-フエ

テータにより確認した。

m.p. 111.0~112.0で(酢酸エテルと n - ヘキサン から再結晶、無色針状結晶)

IR(KBr法): 3480,3350,2955,2930.

2870,1620,1590,1487,

1460,1410,1380,1360,

1284,1193,1163,1098,

1068,1031,993,943,903,

873,826,783,763,728cm-1

NMR(400MHz,CDC2, 8): 0.80 - 1.10 (9H.m),

1.10 - 1.40 (6H.m). 1.80 - 2.38

(4H, broad m), 2.38 - 2.55

(1H,m), 2.60-2.72 (1H,m),

3.40 - 3.53 (1H.m), 3.78 - 4.00

(4H,m),4.05-4.20(2H,m),

5.1 3 - 5.27 (1H, m), 5.4 5 - 5.82

(2H.m), 6.68-6.84(3H.m)

MASS(EI 法、m/+):390(M+)

# 特開昭62-265279 (312)

高分解能マススペクトル

計算値(C21H14O5,M+) 390.2411

実測値 (M<sup>+</sup>) 390.2408

夹施例152

3 - アカルボキシ - 3 - ヒドロキシメチル - 1 6 . 1 6 - ジメチル - 2 0 4 - ホモ - 2 . 5 . 6 . 7 - テトラノル - 4 - オキサ - 4 . 8 - 4 ン タ - m - フエニレン PGI<sub>2</sub> (352)

16,16-ジメチル-20a-ホモ-2,5,6,7-テトラノル-4-オキサ-4,8-イン

ニレン PGI<sub>2</sub> (82.4 m), 0.2 0 mmo4 )が89 多の収率で得られた。これを酢酸エテル/シタロ ヘキサン(8:1)で再結晶すると無色針状晶が 得られた。この構造は以下のデータにより確認し た。

m.p. :117-117.5℃

IR(KBr法): 3475,3350,3048,2947,

2920,2855,1618,1585,

1483,1452,1424,1405,

1378, 1385, 1280, 1224,

1190,1161,1090,1061,

1024,983,940.901.865. 822,778,756.721.623cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHs, CDC $L_{1}$ ,  $\delta$ ): 0.84 - 0.94 (3 H, m),

0.87(3H, a), 0.91(3H, a),

1.1 3 - 1.40 (8H.m) . 1.58 - 2.26

(3H,幅広いま),2.02~2.11(1H.

m), 2.40 - 2.55 (1H, m), 2.63-

タ・m・フェニレン PGI<sub>2</sub> メチルエステル (984 49, 0.23 mmo4 )をメタノール(18 18 ) に辞 かし、三塩化セリウム・7水和物(101.8%)。 0.2 7 mmol )を加えて夢かし、宝温で挽拝して いる中へ、水素化ホウ深ナトリウム(271.0%) 6.4 mmoL )を加えて、1時間15分間提押した。 反応混合物に水(20ml)を加えて、10分間提 拌した後、セライトを用いて吸引ろ過し酢酸エチ ル(100㎡)で洗い、ろ放を凝縮して、残液を 酢酸エテル(15mg×3)で抽出した。有機層を 合わせて水(50%), 血和食塩水(50%)で 洗い、無水硫酸ナトリウム(20g)で乾燥した 後畿離すると、98.4 9の油状物が得られた。と の油状物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲ ル、酢酸エナル)によつて精製すると、3~デカ ルポキシー3 - ヒドロキシメナル - 16;16 -ジメチル-20a-ホモ-2,5,6,7-ナト ラノル・4 - オキサ・4 , 8 - インターm - フェ

2.73(1H.m), 3.43-3.56(1H, m), 3.83-3.99(1H, m), 3.99-4.02(3H, m), 4.10-4.20(2H, m), 5.17-5.28(1H, m), 5.48-5.78(2H, m), 6.72-6.93(3H, m)

MASS(EI 法、m/\*):404(M+)

高分解能マススペクトル

計算値 (C24H34O5.M<sup>4</sup>) 404.2563

**突砌值 (M<sup>+</sup>)** 

404.2572

(以下余白)

# 特開昭 62-265279 (313)

#### 突施例153

3-アカルポヤシ-3-ヒドロキシメチル-17-フェニル-2,5,8,7,18,19, 20-ヘプタノル-4-オヤサ-4,8-インタ - m-フェニレン PGI<sub>2</sub> (353)

17-フェニル-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノル-4-オキサ-4,8-インターホーフェニレン PGI<sub>2</sub> メテルエステル(120時,0.283 mmoi)をメタノール(60 ml) に溶かし、提拌しながら三塩化セリウム・7水和物(127時,0.34 mmoi) を加えて帯かした。

7 3.7%)。この特達は以下のデータにより確認 した。

m.p 144.6~146.0℃(再始品裕謀:酢酸エテ ル/メタノール,30/1)

NMR (400 MHz, CDC2<sub>3</sub>, b): 1.75-2.1 (3 H, m),
2.35-2.5 (2 H, m), 2.6-2.8 (4 H,
m), 2.9-3.0 (1 H, m), 3.45 (1 H,
t, J=8.5 Hz), 3.85-4.0 (3 H, m),
4.1-4.25 (3 H, m), 5.1-5.2 (1 H,
m), 5.5-5.7 (2 H, m), 6.7-6.85
(3 H, m), 7.15-7.35 (5 H, m)

MASS (EI 佉, m/o): 396(M<sup>+</sup>)

この禹合辞液に氷冷下で撹拌しながら、水米化ホ ウ黒ナトリウム(725mg , 1 9.2 mmol )をゆ つくり加え、そのまま30分間抜拌した。との反 応碼合液に飽和炭酸水果ナトリウム水溶液(40 ➡ )を加え、炉場した。沈殿物を酢酸エテル(5 ■×7回)で洗い、炉液を合せて透縮した。 機器 表流に水(20៧)を加え、酢酸エテル(50៧ ×2回)で抽出し、酢酸エチル膚を水(20×× 1回)及び飽和食塩水(20××1回)で洗い。 無水硫酸ナトリウムで乾燥後機稲した。濃稲投液 をメルタ社のローパーカラム(シリカゲル:アセ トニトリル/塩化メチレン、5/1)で分離積製し た後酢酸エチル(3 M)とメタノール(0.1 M) で再結晶すると白色結晶の 3 - デカルボキシー 3 ーヒドロキシメテル-17-フエニル-2,5, 6,7,18,19,20-ヘプタノルー4-オ キサー4,8-インターm-フエニレンPGI<sub>2</sub>が 得られた(収量82.634,0.21 mmo4,収率

高分解能マススペクトル

計算値(C<sub>24</sub>H<sub>2'8</sub>O<sub>5</sub>, M<sup>+</sup>) 396.1937

実側値 (M<sup>+</sup>) 396.1946

# **突施例154**

3 - アカルポキシ-3 - ヒドロキシメテル-16
- フェノキシ-2 , 5 , 6 , 7 , 1 7 , 18 , 19,
2 0 - オクチノル - 4 - オキサ - 4 , 8 - インタ
- m - フェニレン PGI<sub>2</sub> (354)

16-フエノキシ-2,5,8,7,17,18. 19,20-オクタノル-4-オキサ-4,8-インターm-フエニレンPGI<sub>2</sub> メテルエステル (42mp,0.99 mmoと)をメタノール(20ml)

特開昭 62-265279 (314)

に前かし、提拌しながら三塩化セリウム・7水和 物(52.4 PO, 0.14 mmol)を加えて溶かした。 この混合密放化氷冷下で撹拌しながら水素化ホウ 来ナトリクム( 4 9 4 和 , 1 3 mmo4 )をゆつく り加え、そのまま30分間提拌した。この反応法 合液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10ml) を加え、炉逸した。沈殿物を酢酸エチル(Sulx 5回)で沈い、萨波を合せて農稲した。農稲共産 に水(10㎡)を加え、酢酸エテル(50㎡×2 回 )で抽出し、酢酸エテル層を水(20㎡×1回) 及び飽和食塩水(20××1回)で洗い、無水碗 駅ナトリウムで乾燥後、過難した。 曲頭機溶を酢 酸エテル(2私)とコーヘキサン(0.5 私)で再 結晶すると、白色結晶の3-アカルポキシ-3-ヒ アロ キシメ ナル - 1 6 - フエノ キシ - 2 , 5 , 6,7,17,18,19,20-オクチンルー 4-オキサー4 , 8-インターホーフエニレン PGI2 が得られた(収量23.6 m, 0.062 mmol.

(1H, d, J=4.9 Hz), 5.6 2 (1H, dd, J=15.4, 7.8 Hz), 5.8 2 (1H, dd, J=15.4, 7.8 Hz), 6.6 5 (1H, t, J=7.6 Hz), 6.7 0 (1H, d, J=7.6 Hz), 6.9 - 7.0 (3H, m), 7.3 (2H, t, J=7.6 Hz)

MAS8 (EI 法,m/•): 398 (M<sup>+</sup>) 高分解能マススペクトル

計算値(C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>)

398.1730

**突側値** (M<sup>+</sup>)

398.1703

#### 突縮例155

3-アカルポキシ-3-ヒドロキシメテル-16-メナル-2,5,6,7-テトラノル-4 - オキサ-18,18,19,19-テトラアヒ ドロ-4,8-4ンダ-m-フエニレンPGI<sub>2</sub> (355) 収率 6 2.4% )。 との特達は以下のデータにより 鍵配した。

m-p 145.7~147.2℃(再結晶溶媒:酢酸エテル/a-ヘキサン、4/1)

IR (KBr 法):3470,2920,2870,1615, 1590,1480,1450,1280. 1240,1185,1085,1030, 965,940,890.870,740,

720,685 cm<sup>-1</sup>

NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>4</sub>, d): 1.6-1.8
(1 H, m), 2.20(1 H, q, J=8.5
Hz), 2.4-2.6(1 H, m), 3.40
(1 H, t, J=9.0 Hz), 3.68(2 H, q, J=5.2 Hz), 3.7-3.9(1 H, m),
3.90(2 H, d, J=5.9 Hz), 3.97
(2 H, t, J=5.2 Hz), 4.3-4.5
(1 H, m), 4.7-4.9(2 H, m),
5.05(1 H, q, J=7.3 Hz), 5.18

16-メテル-2,5,6,7-テトラノルー4-オキサ-18,18,19,19-テトラデヒドロー4,8-インターホーフエニレン PGI2メテルエステル(124m,0.31mmol)をメタノール(30m)に溶かし、提拌しながら三塩化セリウム・7水和物(171m,0.46mmol)を加えて溶かした。この混合溶液に氷冷下で提拌しながら、水素化ホウ素ナトリウム(517m,15.1mmol)をゆつくり加え、そのまま30分間提拌した。この反応混合液に流和炭酸水素ナトリウム水溶液(15m/)を加え、炉温した。沈峻物を酢酸エテル(5m/5回)で洗い、炉液を合

# 特開昭62-265279 (315)

せて機稲した漁稲残盗に水(10㎡)を加え、酢酸エナル(60㎡×2回)で抽出し、酢酸エナル層を水(20㎡×1回)及び飽和食塩水(20㎡×1回)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、漁稲した。機和残盗をメルク社ローパーカラム(シリカゲル:酢酸エナル:アセトニトリルニ1:1)で分離精製した後酢酸エナル(1.5㎡)とカーへキサン(1㎡)で再結晶すると、白色結晶の3ーデカルポキシー3ーとドロキシメテルー4・オヤサー18,18,19,19ーナトラアとドロー4,8ーインターカーフエニレンPGI2が得られた(収量62㎡,0.167mmet,収率により確認した。

m.p.106.5~107.8℃(再結晶溶媒: 遊散エテル/n~ヘキサン,3/2)

IR(KBr法): 3470,3370,2960,2920,

2870,1620,1585,1480, 1450,1380,1290,1185, 1160,1085,1065,1020, 980,890,865,820,760,

NMR(400 MHz, CDCL<sub>3</sub>, d): 1.01(3H, t, J=
7.1Hz); 1.7-1.9(4H, m); 2.02.2(2H, m); 2.2-2.6(4H, m);
2.6-2.8(2H, m); 3.50(1H, t,
J=8.6Hz); 3.8-4.0(3H, m); 4.04.3(1H, m); 4.06(2H, t, J=
6.8Hz); 5.1-5.3(1H, m); 5.55.8(2H, m); 6.7-6.9(3H, m)

MASS(E1法,m/•):372(M<sup>+</sup>)

高分解能マススペクトル

計算值(C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>) 372.1934 突測値(M<sup>+</sup>) 372.1931

# **突施例156**

3-アカルボキシ-3-ヒドロキシメナル16,16-ジメナル-20a,20b,20e,
20d-テトラホモ-2,5,6,7-テトラノ
ル-4-オキサ-18,18,19,19-テト
ラアヒドロ-4,8-インタ-m-フエニレン
PGI<sub>2</sub>(356)

356

16,16-ジメテル-20 a,20 b,20c, 20 d-テトラホモ-2,5,6,7-テトラノル -4-オキサ-18,18,19,19-テトラ デヒドロ-4,8-4ンタ-m-フエユレンPGI<sub>2</sub>

メチルエステル ( 8 0.6 xg , 0.1 8 mmol ) をメ メノール(26恥)に密かし、三塩化セリウム・ 7水和物(86.13刷,0.18 mmo4)を加えて 辞かし、軍旗で投撑している中へ水煮化ホッ果ナ トリウム (388.6四,10.3 mmo 4)を加えて 45分間提拌した。反応混合物に水(20 mb)を 加えて10分間提押した後、セライトを用いて吸 引ろ道し、酢酸エチル(100g)で洗い、ろ液 を機縮して、残盗を酢酸エテル(15ml×3)で 抽出した。有機層を合わせて水(50%)飽和食 塩水(50%)で洗い、無水磁酸ナトリウム(25 8)で乾燥した後微縮すると64.99の油状物が 得られた。この油状物をカラムクロマトグラフィ ー(シリカゲル:酢酸エチル)によつて甜菜する と、3~アカルポキシ-3-ヒドロキシメテル-20 a, 20 b, 20 a, 20 d - 7 b 5 m e -2,5,6,7-ナトラノル-4-オキサ-18. 18,19,19-7-7-4,8-4

# 特開昭62-265279 (316)

ンターm-フェニレンPGI<sub>2</sub>(82.1 %,0.15 mmo4)が825の収率で得られた。これを酢酸エテル/n-ヘキサン(2:3)で再結晶すると無色針状晶が得られた。この構造は、以下のテータより強認した。

m.p.: 9 1.5 - 9 2 C

IR(KBr法): 3350,2950,2920,2853, 1614,1583,1482,1455, 1372,1280,1189,1160, 1090,1064,1023,999, 965,943,893,869,824, 760,725,696cm<sup>-1</sup>

NMR (400MHs, CDC 2<sub>3</sub>, 3): 0.88-0.92(3H, m): 0.98(6H, s); 1.23-1.42
(4H, m); 1.47-1.55(2H, m):
2.02-2.28(5H, m); 2.34-2.39
(2H, 保証 広い s); 2.45-2.54(1H, m); 2.64-2.74(2H, m); 3.48-

3.52(1H,m); 3.89-4.01(3H,m); 4.01-4.06(1R,m); 4.12-4.17 (2H,m); 5.16-5.23(1H,m); 5.65-5.73(2H,m); 6.77-6.83 (3H,m)

MASS(EI法, m/•):442(M.+)

高分解能マスヌペクトル

計算館(C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub>,M<sup>+</sup>) 442.2719 実測値(M<sup>+</sup>) 442.2710

(以下余白)

# **奥施例157**

2,5,6,7-ナトラノル-3,3,4,4 -ナトラアヒドロ-4,8-インタ-m-フエニ レンPGI<sub>2</sub> メナルエステル (357) かよびその15 -エピ体 (358)

15-オキソー2,5,6,7-テトラノルー3,3,4,4-テトラアヒドロー4,8-インターm-フェニレンPGI2 メナルエステル,11-アセタート(1.35628,3.20 mmol)をメタノール(20 ml)に溶かし、三塩化セリウム・7水和物(1.438,3.84 mmol)を加えて溶

かし、氷冷下撹拌している中へ、水素化ホウ素ナトリウム(134.5号,3.2 mmol)を加えて5分間撹拌した。反応温合物に水(30 ml)を加えて、酢酸エチル(30 ml)で抽出した。有機層を合わせて水(80 ml)、飽和食塩水(80 ml)で洗い、無水硬酸ナトリウム(258)で乾燥した後、機箱すると1.43218の油状物が得られた。

次にこの油状物をペンセン(10 ml×2)で共 沸した後、無水メタクール(15 ml)を加えて商 かし、5.2 2 規定のナトリウムメトキシド(0.025 ml, 0.13 mmod)を加え、アルゴン気流下、室温 で1時間積拌した。反応混合物に酢酸(0.1 ml) を加えて濃縮した後、残渣に水(15 ml)を加え て酢酸エナル(15 ml×3)で抽出した。有機腐 を合わせて水(50 ml)、飽和食塩水(50 ml) で洗い、無水硫酸ナトリウム(20 g)で乾燥し た後、濃縮すると1.3026gの油状物が得られ た。この油状物をカラムクロマトグラフィー(シ

# 特開昭62-265279 (317)

リカゲル: 節酸エナル/シクロへキサン、3:1)
によつて特製すると、始めに低極性の15-エピ
-2,5,6,7-テトラノル-3,3,4,4
-テトラデヒドロ-4,8-インターm-フェニレンPGl2 メチルエステル(542.2 呵,1.41
mmol )が44のの収率で得られた。とれを節酸エナル/シクロヘキサン(3:1)から再結晶すると、無色針状晶が得られた。続いて高極性の留分から2,5,6,7-テトラノル-3,3,4,4-テトラデヒドロ-4,8-インターm-フェニレンPGl2 メチルエステル(490.1 呵,1.27
mmol)が40もの収率で得られた。これを節酸エテル/シクロヘキサン(2:1)から再結晶すると無色針状晶が得られた。これらの構造は以下のデータより確認した。

2,5,6,7-テトラノル・3,3,4,4,
- テトラデヒドロ・4,8-インタ・m-フエニ レンPGI,メテルエステル

Hs), 7.33(1H.d, J=7.33Hs)

MASS(EI法,m/e): 384(M<sup>+</sup>)

高分解能マススペクトル

計算值 (C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>, M<sup>+</sup>) 384.1972

突剛値(M<sup>+</sup>)

384.1964

15-エピ-2,5,6,7-テトラノル-3, ガ 3,4,4-テトラヒドロ-4,8-インターロ -フエニレンPGI,メテルエステル

m.p.: 109-109.5°C

IR(KBr法): 3250.2925.2860.2200.

1699.1602.1583.1439.

1343.1327.1292.1263.

1203.1160.1130.1090.

1062.1050,1020.992.

965.948.893.866.848. 830.780.739.610 cm<sup>-1</sup>

NMR(400 MHz, CDC 23, 8):0.88 - 0.98 (3H.m),

1.24-1.48 (5H.m), 1.48-1.63

m.p.: 103.5-104C

IR(KBr法): 3350,2950,2920,2201,

1699,1603,1585,1462,

1439,1324,1292,1260.

1202,1159,1123,1090.

1049,1002,980,961,

939,908,863,828,790,

763,741.610cm

NMR (400MHs, CDC43, 8): 0.88-0.93(3H.m),

1.27 - 1.45 (5H, m), 1.45 - 1.65

(3H,m),1.57-1.87(1H,幅広

- 2.48 (1H.m), 2.62 - 2.70 (1H,

m), 3.83(3H, s), 3.93

- 3.99(1H,m), 4.12-4.18(1H,

m), 5.17 - 5.30 (1H, m), 5.58 -

5.68(2H,m),6.82(1H,t,J=

7.33Hs), 7.17(1H, d, J=7.33

(4H,m):1.74-1.78(1H, 電広い

a); 2.05-2.13(1H.m); 2.44-

2.52(1H.m); 2.62-2.68(1H.

m);3.50(1H,t,J=8.3Hz);

3.83(3H, s); 3.95-4.03(1H,

m); 4.13-4.18(1H,m); 5.23-

5.29(1H,m); 5.62-5.71(2H,

m);6.82(1H,t,J=7.33Hz);

7.20(1H,d,J=7.33Hs):7.32

(1H, t, J=7.33Hs)

MASS(EI 法, m/•): 384(M+)

高分解能マススペクトル

計算值 (C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>, M<sup>+</sup>) 384.1972

**突衛値 (M<sup>+</sup>)** 

384.1973

**実施例158** 

2,5,6,7-F19/N-3,3,4,4

- テトラテヒドロー4,8 - インターm - フェニ

レン POI<sub>2</sub> (359)

# 特開昭 62-265279 (318)

2.5,6,7-テトラノル-3,3,4,4
-ナトラアヒドロ-4,8-インタ-ロ-フエニレン PGI2メテルエステル(224.0 可,0.58
mmol)をメタノール(10 ml)に附かし、1 規定水酸化ナトリウム水溶液(2.9 ml)を加え、アルゴン気流下、宝温で一夜攪拌した。反応混合物に1規定塩酸(4 ml)を加え、さらに水(30 ml)を加えて酢酸エテル(30 ml)、50 mlをは水(90 ml)、50 mlを塩水(90 ml)で洗い、無水偏酸ナトリウム(25 ml)で乾燥にた後機縮すると2,5,6,7-テトラ

m); 5.17-5.23(1H,m); 5.53-5.63(2H,m); 6.80(1H,t, J=7.33Hz); 7.13(1H,d,J=7.33Hz); 7.29(1H,d,J=7.33

MASS(EI 法 , m/• ): 326(M+-CO<sub>2</sub>)

高分解能マススペクトル

計算值 (C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>,M<sup>+</sup>-CO<sub>2</sub>)326.1881

夹枷值 (M+-CO<sub>2</sub>)

3 2 6.1 8 5 5

実施例159

15-エピー2,5,6,7-テトラノルー3.

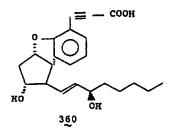
3 . 4 . 4 - テトラデヒドロ - 4 . 8 - インター

m - フェニレン PGI 2 (3<u>6</u>0)

ノル・3,3,4,4-チトラデヒドロ-4,8
-インタ・m-フェニレンPGI<sub>2</sub>(214.1 平,0.58 mmol)が単一生成物として定量的に得られた。この構造は以下のデータより確認した。m.p.: 146.5-147で

IR(KBr 法): 3330(3700-2200).2910.
2860,2201,1720,1660,
1602,1585,1463,1436,
1345,1310,1255,1197,
1088,1068,1050,1030,
968,939,868,846,822,
786,753,740,611cm<sup>-1</sup>

NMR (400MHs, CDC23, 8):0.89-0.96(3H, m); 1.29-1.67(8H, m); 2.01-2.08(1H, m); 2.32-2.40 (1H, m); 2.62-2.70(1H, m); 3.43(1H, t, J=8.3Hz); 3.83-3.92(1H, m); 4.05-4.12(1H,



15-エピー2,5,6,7-テトラノルー
3,3,4,4-テトラアヒドロー4,8-イン
ターm-フエニレンPGI2メテルエステル(221.2
町,0.58mmol)をメタノール(9 M) に附か
し、1 規定水酸化ナトリウム(2.88 M)を加え、
アルゴン気流下、室温で一夜撹拌した。反応混合
物に1 規定塩酸(4 M)を加え、さらに水(30 M)を加えて酢酸エチル(30 M×3)で抽出した。
有機脂を合わせて水(90 M)、飽和食塩水
(90 M)で沈い、無水低酸ナトリウム(258)
で乾燥した後、破離すると、15-エピー2,5,

**6,7-テトラノル-3,3,4,4-テトラア** 

ヒドロ - 4 , 8 - インタ - m - フェニレン PGI<sub>2</sub> ( 2 l 3.9 写 , 0.5 8 mmol ) が単一生成物とし

て足量的に得られた。 これを酢酸エテル/シクロ

ヘキサン(2:1)で再結晶すると無色針状晶が 得られた。

m.p.: 155-155.5°C

IR(KBr 法 ) :3400(3700-2250),2910,

2860,2200,1670,1603,

1584,1464,1440,1345,

1290,1200,1135,1067.

1050,1017,960,940,

918,899,869,845,783,

765,735cm-1

NMR(400MHs, CDC $L_3$ ,  $\delta$ ): 0.87-0.95(3H,

m);1.25-1.64(8H,m);

2.03-2.12(1H,m); 2.42-

2.50(1H.m):2.55-2.65.

特開昭62-265279 (319)

(1H,m):3.49(1H,t,J=8.3)

H = 3.92 - 3.99 (1 H, m); 4.09

-4.15(1H,m);5.22-5.38(1H,

m);5.63-5.74(2H,m);6.80

(1H.t, J=7.33H:);7.22(1H.

d, J=7.33(1:);7.28(1H,d,

J=7.33H : )

MASS(EI 法, m/+):326(M+-CO<sub>2</sub>)

高分解能マススペクトル

計算值 (C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>, M<sup>+</sup>-CO<sub>2</sub>) 326.1881

実類値 (M<sup>+</sup>-CO<sub>2</sub>)

326.1889

(以下条件)

#### 突放例 1 6 0

16,16-2172-2.5,6,7-7

<u>ラノルー3,3,4,4~テトラデヒドロ~4,</u>

8-インターm-フエニレン PGI。 メナルエステ

~ (361)かよびその18-エピ体 (362)

16,16-ジメナル・15-オキソ・2,5,6,7-テトラノル・3,3,4,4-ナトラデヒドロ・4,8-インタ・m・フエニレン PGI<sub>2</sub> メナルエステル,11-アセタート(400.6 。)0.9 45 mmol)をメタノール(10 ×) に潜かし、三塩化セリウム・7水和物(352.1 mg.0.95 mmol)を加えて潜かし、氷冷下健伴して いる中へ水気化ホウ素ナトリウム ( 1 1.9 m) , 0.2 8 mmol )を加えて 5 分間撹拌した後、反応

混合物に水(15m)を加え、酢酸エチル(15m)×3)で抽出した。有機層を合わせて水(50m)、飽和食塩水(50m)で洗い、無水硫酸ナ

トリウム(208)で乾燥した後、濃縮すると、

407.49の曲状物が得られた。

次にこの油状物をペンセン(10 M×2)で共 沸した後、無水メタノール(10 M)を加えて浴 かし、5.22 規定のナトリクムメトキシド (0.0072 M, 0.038 mmol)を加え、アル コン気流下、室座で2時間慢伴した。反応退合物 に酢酸(0.01 M)を加えて、磯稲した後、残症 に水(15 M)を加えて酢酸エチル(15 M×3) で抽出した。有機層を合わせて水(50 M), の地域水(50 M)で沈い、無水破敏ナトリウム (258)で乾燥した後、磯稲すると374.2 呵 の油状物が得られた。この油状物をカラムクロマ

# 特開昭62-265279 (320)

トグラフイー(シリカゲル;酢酸エテル/シクロ 16,16-ジメチル-2.5,6.7-テトラ ヘキサン , 2 ; 1 ) によつて精製すると、始めに 低価性の16,16-ジメチル-15-エピー2, 5,6,7~ナトラノルー3,3,4,4ーナト ラデヒドロー4.8-インターa-フェニレン PGI<sub>2</sub> メテルエステル(153.7mg, 0.40 mmol) が43岁の収率で得られた。これを昨日エナル/ シクロヘキサン(1:1)で再結晶すると無色針 状晶が得られた。続いて高値性の習分から16。 16-ジメテル・2,5,6,7-テトラノル・ 3,3,4,4-テトラアヒドロー4,8-イン ターホーフエニレン PGI<sub>2</sub> メテルエステル (169.9 **写, 0.44 mmoと) が475の収率で得られた。** これを酢酸エテル/ B - ヘキサン(1:2)で再 結晶すると無色針状晶が得られた。これらの構造 は以下のアーメより確認した。

ノルー3.3.4.4-ナトラデヒドロー4.8 - インターm-フエニレン PGI<sub>2</sub> メチルエステル m.p.: 1 4 5.5 - 1 4 6.5 C IR(KBr) 法: 3390,2951,2930,2860. 2210,1718,1602,1588. 1463,1440,1408,1359. 1334,1293,1266,1247, 1200,1100,1070,1045. 1038,1002,967,946,862, 837,795,762,740,680, 6190-1

NMR(400 MHz, CDC&5, 8):0.87(3H, 1); 0.90 (3H, a); 0.90 - 0.95 (3H. m); 1.17-1.36(6H,m); 1.74-1.80(1H, 幅広い ε); 2.03-2.10 (1H.m); 2.22-2.28(1H, 幅広い a); 2.4 2 - 2.4 8 (1H, m); 2.6 3 -

2.72(1H,m); 3.47(1H,t, J= 8.3 Hx); 3.8 3 (3 H, s); 3.8 4 -3.88(1H,m); 3.93 - 3.99(1H,m); 5.22-5.28 (1H,m): 5.60-5.73 (2H, m); 6.82(1H, t, J=7.32 Ha); 7.16(1H, d, J=7.32Ha); 7.32(1H, t, J=7.32Hz)

MASS (EI 法. m/+):412(M+)

高分解能マススペクトル

計算值(C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub>,M<sup>+</sup>) 412.2249

**契測値(M<sup>+</sup>)** 

4 1 2.2 2 3 0

16,16,-ジメチル-15-エピー2,5, 6 , 7 - テトラノル - 3 , 3 , 4 , 4 - ナトラア ヒドロ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI<sub>2</sub>

m.p.: 106 - 107C

メチルエステル

IR(KBr法):3470,3360,2950,2920, 2880,2855,2201,1683

1602,1438,1381,1369, 1292.1254.1220.1199, 1160,1144,1111,1093, 1076,1054,1022,1003, 990,959,940,882,864, 855,829,785,766,743, 735,652,611cm-1

NMR(400 MHz. CDC 43, 8):0.87(3H, s); 0.91(3H, a); 0.89-0.93(3H, m); 1.23-1.38(6H, a); 1.50-1.52(1月,幅広いま);1.65-1.70 (1H,幅広い。);2.04-2.13(1H, m); 2.47 - 2.53 (1H,m); 2.63 -2.69(1H,m); 3.52(1H,t,J= 8.3 Hs); 3.8 3 (3H, s); 3.8 7 -3.92(1H,m); 3.94-4.02(1H, m);5.23-5.30(1H,m);5.63-5.78(2H.m); 6.82(1H.t.J=

# 特開昭62-265279 (321)

7.3 3 Hz); 7.2 1 (1 H, d, J=7.3 3 Hz); 实施例 1 6 1

7.32(1H,t,J=7.33Hz)

MASS (EI 法, m/•):412(M+)

高分解能マススペクトル

計算值(C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub>, M<sup>+</sup>) 412.2249

実剛値(M<sup>+</sup>)

4 1 2.2 2 6 3

(四个亦作)

16,16-21+2-2,5,6,7-+1 ラノルー3,3,4,4-ナトラデヒドロー4. 8 - インターm - フエニレン PCI 2 (3<u>6</u>3)

363

16,16-41+2-2,5,6.7-++ ラノルーろ , ろ . 4 , 4 - テトラアヒ ピロー 4 . 8-インターローフエニレン PGIz メテルエステ ル(118.7m, 0.31 mme4 )をメタノール (104)に耐かし、1規定水砂化ナトリウム水 舒赦( 0.9 1 m))を加え、アルゴン気候下、気益 で一夜攪拌した。反応命合物に1規定塩酸(1型)

を加え、さらに水(30%)を加えて、酢酸エナ ル(30××3)で抽出した。有機層を合わせて 水(100m)、飽和食塩水(100m)で洗い、 無水帆散ナトリウム(258)で乾燥した後、溢 相すると、16,18 - ジメナル - 2 , 5 , 6 , 7-テトラノル-3,3,4,4-テトラデヒド ロ-4.8-インタ-m-フエニレンPGI, (114.0号, 0.31 mmol)が単一生成物として得 られた。これをアセトン/ローヘキサン(2:1) から刊結晶すると紙色針状晶が得られた。この構 造は以下のデータより確認した。

m.p. : 1 5 9.5 - 1 6 0 C

IR (KBr法): 3400(3700-2100),2952,

2930,2870,2210.1678,

1602,1588,1464,1443,

1379,1352,1323,1299.

1260,1224,1203,1064,

1053,1020,993,964,921,

765.741.780.753.740. 605cm-1

NMR (400 MHz. CDCLz. 4):0.86(3H. b), 0.90(3H.a),0.89-0.95(3H,m), 1.17-1.38 (6H,m), 1.97-2.06 (1H.m), 2.33-2.38(1H.m). 2.63-2.71(1H,m), 3.43(1H,t, J=8.3 Hs).3.79(1H,d,J=7.81 Ha), 3.82-3.90(1H,m),5.18 -5.23(1H,m),5.58(1H,dd, J=15.14,8.3Hz), 5.67(1H,dd, J=15.14.7.81Ha).6.79(1H.t. J=7.33Ha).7.12(1H,d,J=7.33 Hs).7.31(1ff, d, J=7.33Ht)

MASS(EI在,m/e):354(M+-CO2)

**私分別能マススペクトル** 

計算值(C25H30O3,M+-CO2)354.2198 光如道 (M+-CO<sub>2</sub>)

# 特開昭 62-265279 (322)

# 幾期到162

16,16-ジメナル-15-エピ-2,5, 6,7-テトラノル-3,3,4,4-テトラア ヒドロ-4,8-インターエーフエエレン PGI<sub>2</sub>

0 OH 364

16,16-ジリナル-15-エピ-2,5,6,7-アトラノル-3,3,4,4-アトラア
ヒドロ-4,8-インターエーフエエレンPGI2
メナルエステル(108,0号,0.28 mmeL)をメ
タノール(10%)に芯かし、1規定水餃化ナト
リワム水配散(0.83%)を加え、アルゴン気流
下、監滅で一夜投弾した。反応促合物に1規定出
鉄(1%)を加え、さらに水(30%)を加えて

783,750,739,600cm-1

NMR (400 MHz, CDC25, 8): 0.87 (3H, z), 0.90

(3H, z), 0.86-0.95 (3H, m),

1.20-1.38 (6H, m), 2.04-2.12

(1H, m), 2.46-2.52 (1H, m),

2.58-2.67 (1H, m), 3.50 (1H, t,

J=7.33Hz), 3.88 (1H, d, J=4.89

Hz), 3.93-3.99 (1H, m), 5.18
5.32 (1H, m), 5.65-5.78 (1H, m),

6.79 (1H, t, J=7.33Hz), 7.20

(1H, d, J=7.33Hz), 7.29 (1H, d,

J=7.33Hz)

MASS (EI 法,m/+): 354(M+-CO2)

高分解能マススペクトル

計算值 (C<sub>25</sub>H<sub>50</sub>O<sub>3</sub>, M<sup>+</sup>-CO<sub>2</sub>) 354,2198 実施数 (M<sup>+</sup>-CO<sub>2</sub>) 354,2198

**光施例163** 

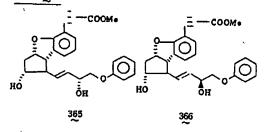
16-71/40-2,5,6,7,17,

作師エテル(30×3)で輸出した。有機船を合わせて水(100×3)飲和食塩水(100×3)で洗い、熱水減減ナトリウム(208)で交換した後、無細すると、16,16-ジメテル-15-エピ-2,5。6,7-テトラノル-3,3,4。4-テトラデヒドロ-4。8-インターローフエニレンPGI2(104.1啊,0.28 mmol)が専一生成物として定動的に得られた。とれをアセトン/コーペキサン(10:1)から持続品すると類色針状品が得られた。との構造は以下のデータより確認した。

m.p. : 187-1680

IR(KBr法): 3425(3725-2100).2950.
2928,2870.2210.1679.1468.
1440.1381,1342,1290.
1260,1221.1203,1100.
1045,1012,993,963.943.
889,870.851,832.812.

18,19,20-オクタノル-3,3,4,4 - テトラアヒドロ-4,8-インターホーフエニ レンPGI<sub>2</sub> メテルエステル (365) 及びその15-エ ピ体 (366)



15-オキソ-16-フェノキシ-2,5,6,7,17,18,19,20-オクタノル-3,3,4,4-アトラデヒドロ-4,8-インターロ-フエニレンPGI2 メテルエステル、11-アセタート(840呀,1.82 mmol)をメタノール(50mb)化密かし、三塚化セリウム・7水和物(1.028,2.73 mmol)を加えて於かし、氷

# 特開昭62-265279 (323)

(103啊,273 mmol)を加えて10分間浸押した。この反応混合物へ炭酸水素ナトリウム粒和水溶液を加え、メタノールを留去した。残渣に節酸エテル(30㎡)を加え、沈酸物を沪別し、さらに酢酸エテル(20㎡×3)で沈酸物を洗い、緩縮した。残渣に水(30㎡)を加え、酢酸エテル(50㎡×3)で抽出し、有機層をあわせて水(30㎡)、類和食塩水(30㎡)で洗い、無水破酸ナトリウムで乾燥後酸糖すると835 mの油 状物が得られた。

次にこの油状物をペンセン(10㎡×2)で共 沸した後無水メタノール(50㎡)を加えて俗か し、よ・22規定のナトリウムメトキシド(0.10 ㎡,0.542mme4)を加え、アルゴン気流下室 温で1.5時間提拌した。反応混合物に酢酸を加え て中和し、繊維後残渣に水(15㎡)を加え、酢 竣エテル(30㎡×3)で抽出した。有機層をあ わせて水(30㎡)、飽和食塩水(30㎡)であ

PGI<sub>2</sub> メナルエステル

m.p. 160.3~161.0℃(酢漿エテルより再結晶)

IR(KBr法): 3450,2990,2950,2930,

2890.2870.2215.1720.

1600.1585.1495.1470.

1440,1370,1350,1320.

1295,1240,1200,1155,

1085.1040.1005.960.

940,910,865.815.790.

760.740,735.685cm-1

NMR(400 MHs, CDC43.8): 2.09 (1H. ddd, J=

5.1, 8.3, 13.7 Hz), 2.20 (1H,

d.J=4.4H=),2.48(1H,q,

J=8.3Hs), 2.67(1H, dt, J=

6.8, 13.7Hs), 2.71(1H, d,

J=3.4 H s ), 3.5 0 (1 H, t, J=

8.3 H s ) , 3.8 3 ( 3 H , • ) , 3.9 2

(1H, dd, J=7.6, 9.3Hs).

らい、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後濃縮する と無色曲状物が得られた。これをカラムクロマト グラフィー(シリカゲル:酢酸エチル/シクロヘ キサンニ 2 / 1 ) で分離構製すると初めに低低性 016-71/40-15-12-2,5.6, 7.17.18.19.20-オクチノル-3. 3.4.4-テトラデヒドロ・4.8-インター m - フエニレン PGI, メチルエステル ( 2 5 4 mg , 0.606 mme4) が33.2%の収率で得られた。 説いて高低性の16-フエノキシ-2.5.6, 7.17.18,19.20-オクタノル・3, 3 . 4 . 4 - ナトラデヒドロー4 . 8 - インター m・フエニレン PGI, メチルエステル (210時, 0.507 mmol ) が27.9%の収率で得られた。 これらの構造は以下のデータにより確認した。 16-71/+2-2,5.6,7,17,18, 19.20- \* 19.20 - 3.3.4.4 - 7 ラアヒドロー 4 , 8 - インター m - フエニレン

3.95-4.05(1H,m), 4.04(1H,dd,J=3.4,9.3Hz), 4.55-4.63
(1H,m),5.25(1H,m),5.71
(1H,dd,J=6.1,15.3Hz),
5.87(1H,dd,J=8.3,15.3Hz),
6.79(1H,t,J=7.3Hz),6.92
(2H,dd,J=1.0.8.8Hz),6.99
(1H,t,J=7.3Hz),7.17(1H,d,J=7.3Hz),7.25-7.34(3H,m)

MASS(EI法. m/•): 420(M<sup>+</sup>)

高分解能マススペクトル

計算値(C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>,M<sup>+</sup>) 420.1573

突觇値(M<sup>+</sup>)

4 2 0.1 5 9 6

1 6 - フェノキシ - 1 5 - エピ - 2 . 5 . 8 . 7 . 1 7 . 1 8 , 1 9 , 2 0 - オクタノル - 3 , 3 .

4 . 4 - テトラデヒドロ - 4 . 8 - インター m -

フエニレン PGI, メチルエステル

# 特開昭62-265279 (324)

m.p. 154.7~155.4で(酢酸エチルより再結晶)
IR(KBr法): 3300,2970,2950,2920,
2875,2210,1705,1595,
1580,1495,1470,1440,
1380,1330,1300,1250,
1225,1180,1080,1050,
1040,1005,990,970,945,
905,885,860,850,830,
795,760,755,740,690cm<sup>-1</sup>

NMR(400MHs.CDCL<sub>3</sub>, d): 1.80(1H, d, J=3.9

Hs), 2.10(1H, ddd, J=5.1,

8.3.13.7Hs), 2.51(1H, q, J=

8.3Hs), 2.54(1H, d, J=3.9Hs),

2.67(1H, dt, J=6.8, 13.7Hs),

3.53(1H, t, J=8.3Hs), 3.83

(3H, s), 3.92(1H, dd, J=7.3,

9.3Hs), 3.96-4.06(1H, m),

4.0 6 (1H, dd, J=3.6, 9.3Hx),

4.5 6 - 4.6 4 (1 H . m), 5.2 7 (1 H, m), 5.7 3 (1 H . d d . J = 5.4 . 1 5.6 Hs), 5.8 9 (1 H . d d . J = 8.3 . 1 5.6 Hs), 6.8 0 (1 H . t . J = 7.3 Hs), 6.9 3 (2 H . d . J = 7.8 Hs), 7.0 0 (1 H . t . J = 7.3 Hs), 7.2 1 (1 H . d . J = 7.3 Hs), 7.2 1 (1 H . d . J = 7.3 Hs), 7.2 8 - 7.3 4 (3 H . m)

MASS(EI 法、m/e):420 高分解能マススペクトル

> 計算値(C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub> M<sup>+</sup>) 420.1573 楽測値 420.1590

> > (以下余白)

#### 突始例164

1 6 - フェノキシ - 2 、5 、6 、7 、1 7 、
1 8 、1 9 、2 0 - オクタノル - 3 、3 、4 、4 テトラデヒドロ - 4 、8 - インタ - カーフエニレ
ン PGI 2 (367)

367

1 6 - フェノキシ- 2 、5 、6 、7 、1 7 、
1 8 、1 9 、2 0 - オクタノル - 3 、3 、4 、4 - ナトラデヒドロ - 4 、8 - インタ - m - フェニレンPGI<sub>2</sub> メナルエステル (1 9 7.5 町、0.4 7 0 mmoL)をメタノール (5 0 M) 化溶かし、1 規定の水飲化ナトリウム水溶液 (2.3 M, 2.3 5 mmoL)を加え、アルゴン気服下電磁で一晩放倒した。反

応混合物に1 放定塩酸を加えて出4とし、機細し、 残液に水(10 ml)を加え、酢酸エナル(20 ml) ×3)で抽出した。有殻層をあわせて水(10 ml)、 起和食塩水(10 ml)で洗い、無水試験ナトリウ ムで依無した後機和すると16 - フェノキシー2, 5,6,7,17,18,19,20 - オクタノ ル・3,3,4,4-ナトラデヒドロー4,8-インターm-フエニレンPGI<sub>2</sub>(177.3 mg, 0.437 mmol)が単一生成物として定貨的に得ら れた。この構造は以下のデータにより確認した。 m.p.=174.5~176.5 で(酢酸エナル/エタノ

ールより再結晶)

IR(KBr法): 3450.3250.2970.2940.
2920.2870.2200.1675.
1600.1585.1500.1485.
1465.1450.1440.1380.
1335.1290.1280.1260.

1110,1080,1065,1040,
1030,1005,975,935,870,
850,795,750,740,695cm<sup>-1</sup>
NMR(400MHs,CDCL<sub>5</sub>/DMSO-d<sub>4</sub>,3):2.03(1H,ddd,
J=4.7,9.3,14.4Hs),2.42(1H,
q,J=8.3Hs),2.55-2.70(1H,
(場広いま),2.63(1H,dt,J=7.3,
14.4Hs),3.48(1H,t,J=8.3
Hs),3.89-4.02(4H,m),4.52
(1H,q,J=6.1Hs),5.73(1H,dd,J=6.1,15.1Hs),5.84(1H,

t, J=7.3 Hs), 6.9 2 - 6.9 8 (3 H, m), 7.1 7 (1 H, d, J=7.3 Hs),
7.25 - 7.33 (3 H, m)

dd, J=8.3,15.1Hs),6.77(1H,

MASS (EI法、m/e):362(M<sup>+</sup>-CO<sub>2</sub>) 高分解能マススペクトル

計算值 (C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>, M<sup>+</sup>-CO<sub>2</sub>) 362.1518 実制値 (M<sup>+</sup>-CO<sub>2</sub>) 362.1547

mmod)を加え、アルゴン気流下室温で一晩放置した。反応混合物に1規定塩酸を加えて出4とし、 機和し、残酸に水(10g)を加え、酢酸エチル (20g×3)で抽出した。有機層をあわせて水 (10g)、触和食塩水(10g)で洗い、無水 低酸ナトリウムで乾燥した後機和すると16・フェノキシ-15・エピ・2,5,6,7,17, 18,19,20・オクタノル・3,3,4,4・ テトラデヒドロ・4.8・インタ・m・フェニレ ン POI2 (2061号, 0.508 mmod)が単一生 成物として定量的に得られた。この構造は以下の データにより複談した。

m.p.=166.5~167.5℃(酢酸エテル/エタノー ルより再結晶)

IR(KBr法): 3500.3340.2970.2920. 2880.2210.1685.1595. 1580.1490.1465.1435.

1330.1290.1260.1230,

**奥施例165** 

16-フエノキシ-15-エピ-2,5,6,
7,17,18,19,20-オクタノル-3,
3,4,4-テトラアヒドロ-4,8-インター

HO OH

m - フエニレン PGI<sub>2</sub>(368)

16-フェノキシ-15-エピ-2,5,6,7,17,18,19,20-\*クタノル-3,3,4,4-テトラデヒドロ-4,8-インターm-フエニレンPGI<sub>2</sub> メテルエステル(213.9啊,0.509mmol)をメタノール(50ml)に沿かし、1規定水政化ナトリウム水溶液(2.5ml,255

1 200, 11 70, 11 50, 11 25, 1 0 8 5, 1 0 3 5, 9 9 0, 9 7 0, 9 4 5, 9 0 0, 8 7 0, 8 4 5, 8 2 5, 7 8 0, 7 5 0. 7 3 5, 6 9 0 cm<sup>-1</sup>

NMR(400 MHz. CDCL<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>4</sub>, d): 2.0 4 (1 H, ddd, J=5.1 . 8.8 . 1 3.7 Hz) . 2.4 7

(1 H, q, J=8.3 Hz) . 2.5 6 - 2.6 5

(1 H, m) . 3.5 2 (1 H, t, J=8.3 Hz),

3.9 3 - 4.0 4 (5 H, m) . 4.5 3 (1 H, q, J=5.3 Hz) . 5.2 3 (1 H, m),

5.7 5 (1 H, dd, J=5.3 . 1 5.4 Hz) .

5.8 9 (1 H, dd, J=8.3 . 1 5.4 Hz) .

6.7 7 (1 H, t, J=7.3 Hz) . 6.9 2 - 6.9 9 (3 H, m) . 7.22 - 7.31 (4 H, m)

#### 特開昭62-265279 (326)

#### **突 施 例 1 6 6**

16-メテル-16-フェノキシ-2,5,6,7,18,19,20-ヘアタノル-3,3,4,4-テトラデヒドロ-4,8-インタ-ロ-フェニレンPGI2メテルエステル(369)かよびその15-エピ体(370)

16-メテル-15-オキソ-16-フエノキ シ-2,5,6,7,18,19,20-ヘプタ ノル-3,3,4,4-テトラデヒドロ-4,8-インタ-m-フエニレンPGI<sub>2</sub>メテルエステル, 11-アセタート(1.12078,230 mmol) をメタノール(40ml)、THF(20ml)の混合

わせて水(50 ml)、処和魚塩水(50 ml)で洗 い、無水値数ナトリウム(258)で低感した後 必確すると 1.0 8 2 4 8 の租府品が得られた。と の祖翰品をカラムクロマトグラフィー(シリカゲ ル;酢酸エチル/シクロヘキサン= 2:1)によ つて精製すると、始めに低極性の16-メチル-18-72/40-15-22-2,5,6,7 18,19,20-~ アタノル-3,3,4,4 - テトラデヒドロ・4 . 8 - インターm - フェニ レン PGI<sub>2</sub> メチルエスナル(354.6刷,0.79 mmoL)が34多の収率で得られた。これをTHF/ シクロヘキサン(1:1)から再結晶すると幾色 針状晶が得られた。続いて、高極性の留分から 16-19-16-71-74-2-2,5.6. 7.18,19,20-ヘプタノル-3,3,4, 4 - テトラデヒドロ・4 , 8 - インターm-フエ ニレンPGI<sub>2</sub> メチルエステル(504.3 時, 1.13 mmoL)が49多の収率で得られた。これをTHF/

溶液に溶かし、三塩化セリウム・7水和物(856.8 半,2.30 mmol)を加えて溶かし、氷冷下衍拌している中へ水素化ホウ素ナトリウム(48.3 m,1.15 mmol)を加えて5分間微拌した。反応配合物に約和塩化アンモニウム水溶液(20mis)を加え、セライトを用いてろ過し、酢酸エテル(200mis)で洗い、ろ液を濃縮した後残液を酢酸エテル(18mic×3)で抽出した。有機層を合わせて水(50mis)、約和食塩水(50mis)で洗い、無水酸酸ナトリウム(15g)で乾燥した後歳縮すると1.23gの油状物が得られた。

次にこの加状物をペンセン(10 ml×2)で共 沸した袋無水メタノール(30 ml)を加えて溶か し、5.22規定のナトリウムメトキシド(0.02 ml,0.12 mmol)を加え、アルゴン気体下室温で 1時間撹拌した。反応強合物に酢酸(0.1 ml)を 加え、液縮した後残造に水(15 ml)を加えて酢 酸エチル(15 ml×3)で抽出した。有機層を含

シクロへキサン(1:1)から再結晶すると無色 針状晶が得られた。これらの構造は以下のデータ より確認した。

1 6 - メチル - 1 6 - フェノキシ - 2 , 5 , 6 ,
7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - ヘアタノル - 3 , 3 , 4 ,
4 - テトラデヒドロ - 4 , 8 - インタ - m - フェ

IR(KBr法): 3375,2960,2875,2201,

m.p.: 171-172°C

1708.1691.1582.1480.

1438.1379.1360.1322.

1290.1262.1210.1180.

1149.1123.1103.1067.

1041.1000.963.950.938.

880,863,828,780,762,736.

700,622 cm - 1

NMR (400 MHz, CDC L<sub>3</sub>, d): 1.2 4 (3 H, m), 1.2 6 (3 H, m), 1.4 5 - 1.7 7 (1 H, 結広い

# 特開昭62~265279 (327)

\*).2.03-2.16(1H.m),2.47-2.55(1H,m),2.63-2.72(1H,m),2.63-2.72(1H,m),2.91-3.12(1H.幅広い\*),3.49-3.56(1H,m),3.83(3H,\*),3.96-4.04(1H,m),4.20(1H,d,J=6.34H\*\*),5.23-5.31(1H,m),5.69-5.77(1H,m),5.79-5.87(1H,m),6.81(1H,\*\*\*,J=7.32H\*\*\*),6.98(2H,d,J=7.32H\*\*\*),7.10-7.18(2H,m),7.25-7.36(3H,m)

MASS(EI法, m/e): 417(M+-CH<sub>5</sub>O)

高分解能マススペクトル

計算値 (C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>O<sub>5</sub>,M<sup>+</sup>-CH<sub>5</sub>O) 417.1699 実測値 (M<sup>+</sup>-CH<sub>5</sub>O) 417.1677 16-メチル-16-フエノキシ-15-エピー 2,5,6,7,18,19,20-ヘプタノル-3,3,4,4-テトラデヒドロ-4,8-イン ターm-フエエレンPGI<sub>2</sub>メチルエステル

J=15.62.5.86Hz).5.84(1H.
dd,J=15.62.8.3Hz).6.81
(1H.t.J=7.33Hz).7.00(2H,
d,J=7.33Hz).7.11-7.15(1H,
m).7.20-7.22(1H,m).7.287.32(3H,m)

MASS(EI 法, m/+):417(M+-CH50)

高分解能マススペクトル

計算值 (C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>O<sub>5</sub>,M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>O) 417.1699 央制値 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>O) 417.1724

突施例167

16-メチル-16-フェノキシ-2,5,6,
7,18,19,20-ヘプタノル-3,3,4,
4-テトラアヒドロ-4,8-インターm-フェ
=レンPGI<sub>2</sub>(371)

IR(KB, 法): 3375,2960.2851,2201.
1702,1582,1481,1464,
1439,1379,1352,1330.
1293,1250,1202,1179,
1123,1100,1070,1043.
1037,999,974,953,937,
908,877,863,823,779,
764.741,701,624.611cm<sup>-1</sup>
NMR(400MHs,CDCL<sub>3</sub>,δ):1.24(3H,s),1.25
(3H,s),1.52-1.79(1H,MLC)
いき),206-215(1H,m),
2.51-2.56(1H,m),2.62-2.71
(1H,m),288-295(1H,MLC)

m.p.: 179-180°C

3.83 (3H, m), 3.97 - 4.05 (1H.

m), 4.20 - 4.23 (1 H, m), 5.24 -

5.31(1H,m),5.74(1H,dd,

18-メナル-16-フェノキシ-2,5.8。
7,18,19,20-ヘプタノル-3,3,4,4-ナトラデヒドロ-4,8-インタ-m-フェエレンPGI2メナルエステル(116町,0.26mmol)をメタノール(10配)に称かし、1知定水酸化ナトリウム水溶放(0.78配)を加え、アルゴン気放下室温で一夜撹拌した。反応混合物に1規定塩酸(0.85配)を加え、さらに水(15配)を加えて酢酸エナル(15配×3)で抽出した。有徴層を合わせて水(50配)、超和食塩水(50配)で洗い、無水低酸ナトリウム(20g)

# 特開昭62-265279 (328)

で を 燥した 後 皮 脳 すると、 1 6 - メチル - 1 6 - フェノキシ - 2 、5 、6 、7 、1 8 、1 9 、2 0 - ヘアタノル - 3 、3 、4 、4 - テトラアヒドロ - 4 、8 - インタ - m - フェニレン PGI<sub>2</sub> (112.4 号 、0.2 6 mmo L) が 単一生成物として 定量的 に 得られた。 これを THF / シクロヘキサン (1:1) から 再 結 晶 すると 無色針 状晶 が 得られた。 この 構造 は 以下の テータ より 確 配 した。

m.p.: 176-1770

IR(KBr任): 3325(3650-2200),2960,

2865.2201,1672.1583.

1481,1438,1408,1379,

1362.1295.1264.1224.

1203,1152,1123,1094,

1064.1033.993,970.958.

910.881.869.824.783.

757.739,701,668,615cm<sup>-1</sup>

NMR (400 MHz, CDCL5, 8): 1.25 (3H, s), 1.27

(3H.a), 2.03-2.12(1H.m),
2.49-2.52(1H.m), 2.58-2.69
(1H.m), 3.50(1H.t, J=8.3
Hz), 3.93-4.00(1H.m), 4.19
(1H.d, J=5.86Hz), 4.47-5.10
(3H.MAKい a), 5.21-5.28(1H.m), 5.72-5.85(2H.m), 6.79
(1H.t, J=7.32Hz), 7.00(2H.d, J=7.33Hz), 7.08-7.17(2H, m), 7.25-7.33(3H, m)

MASS(EI法, m/+):390(M+-CO2)

高分無能マススペクトル

計算値 (C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>,M<sup>+</sup>-CO<sub>2</sub>) 390.1831

实例您 (M<sup>+</sup>-CO<sub>s</sub>)

390.1826

(以下余白)

# 突施例 1 6 8

1 6 - メナル - 1 6 - フェノキシ - 1 5 - エピ
- 2 , 5 , 6 , 7 , 1 8 , 1 9 , 2 0 - ヘプタノ
ル - 3 , 3 , 4 , 4 - テトラアヒドロ - 4 , 8 インタ - m - フェニレン PGI, (372)

1 6 - メチル - 1 6 - フェノキシ - 1 5 - エピ
- 2 . 5 . 6 . 7 , 1 8 . 1 9 . 2 0 - ヘプタノ
ル - 3 . 3 . 4 . 4 - テトラデヒドロ - 4 . 8 インタ - m - フェニレン POI<sub>2</sub> メチルエステル
( 1 1 5.2 以 , 0.2 6 nmol ) をメタノール
( 1 0 Nl) に俗かし、1 規定水酸化ナトリワム水
裕核( 0.7 8 Nl) を加え、アルゴン気液下、窒ಡ

で一夜攪拌した。反応混合物に1規定塩酸(0.85 %)を加え、さらに水(15 %)を加えて酢酸エテル(15 %×3)で抽出した。有機層を合わせて水(5 0 %)、飽和食塩水(5 0 %)で洗い、燃水焼酸ナトリウム(2 0 g)で乾燥した後適裕すると、16・メテル・16・フェノキシ・15・エピ・2・5・6・7・18・19・20・ヘプタノル・3・3・4・4・テトラデヒドロ・4・8・インタ・ロ・フエニレン PGI2(112.2 啊,0.26 mmo l)が単一生成物として定量的に得られた。これを THF / シクロヘキサン(1:1)から再結晶すると無色針状品が得られた。この構造は以下のデータより確認した。

m.p. : 156→158℃

IR(KBr法): 3230(3650-2300).2960.

2920.2200.1680.1585.

1482,1438,1360,1254,

1197,1154,1131,1079,

特開昭62~265279 (329)

1038.1019.964.940.871. 843.823.781.752.734. 715.695.611cm<sup>-1</sup>

NMR(400 MHs, CDCL<sub>3</sub>, 8): 1.24(3H, a), 1.26
(3H, a), 2.04-2.14(1H, m),
2.61-2.56(1H, m), 2.58-2.55
(1H, m), 3.54(1H, t, J=8.3
Hs), 3.95-4.02(1H, m), 4.20
(1H, d, J=5.86Hs), 4.3-4.9
(3H, @広いs), 5.18-5.32(1H, m), 5.76(1H, dd, J=15.62,
5.86Hs), 5.85(1H, dd, J=
15.62, 8.30Hs), 6.79(1H, t,
J=7.32Hs), 8.99(2H, d, J=
7.32Hs), 7.08-7.15(1H, m),
7.18-7.23(1H, m), 7.25-7.34
(3H, m)

MASS (EI 法. m/ .):390 (M+-CO2)

ン PGI<sub>2</sub> メチルエスチル ( 5 8 時 , 0.1 5 1 mmo L) を入れ、無水トルエン(3㎡)を加え、挽拌して 慰潤液にした。-20℃に冷却して1.5規定水量 化ジイソプチルアルミニウムトルエン語版(1.5 叫)を加え、同国度で30分間提择後、0でまで 温度を上げて20分間機弾した。反応液は透明と たつた。飽和塩化アンモニウム液を加えて10分 間提拌すると反応放は懸濁液となつた。1 規定塩酸 水裕散を複が透明となるまで加え、酢酸エテルで 3回抽出を行ない、抽出板を中性となるまで飽む 食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。 酢酸エテルを破圧留去し、黄色油状物を得た。と れをカラムクロマトグラフィー(メルク社、ロー パーカラムBタイプ,酢酸エチル)で精製し、3 - デカルポキシ- 3 - ヒドロキシメチル- 2 . 5 , 6 . 7 - テトラノル - 3 . 3 . 4 . 4 - テトラデ ヒドロー4.8-インターm-フエニレン PGI、 (52.79,0.148 mmoL) 全収率 98% で得

高分解能マススペクトル

計算値(C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>,M<sup>+</sup>-CO<sub>2</sub>) 390.1831 実調値(M<sup>+</sup>-CO<sub>2</sub>) 390.1854

#### 突旋例169

3-アカルポキシ-3-ヒドロキンドテル2、5、6、7-テトラノル-3、3、4、4テトラアヒドロ-4、8-インタ-m-フェニン
ン PGI<sub>2</sub> (373)

アルゴンガスで置換した 2 5 Mのフラスコへ
2 · 5 · 6 · 7 - テトラノル - 3 · 3 · 4 · 4 テトラデヒドロ - 4 · 8 - インタ - m - フェニレ

た。とれをローへキサング酢酸エテルで結晶化させて白色潤晶を得た。との構造は以下のデータより確認した。

m.p. 1 1 5~1 1 6 C

IR(KBr 法): 3420.3370.2960,2930.

2860.2240.1570,1478,

1423.1370.1355.1330,

1315.1280.1270.1200,

1170.1143.1090.1073,

1060.995,979.960.910.

880.865.835.785.765,

NMR(400 MHz, CDC L<sub>3</sub>, 8): 0.89-0.93(3H, m), 1.32-1.45(6H, m), 1.49
-1.59(4H, m), 1.88(1H, 確広
いま), 2.03-2.10(1H, m),
2.41-2.71(1H, m), 3.05(1H, 電広いま), 3.64(1H, t.J=

# 特開昭62-265279 (330)

8.5 4 H s ) . 3.9 2 - 3.9 8 (1 H . m) ,
4.1 4 (1 H . q . J = 6.1 H s ) . 4.5 2
(2 H . e ) . 5.1 9 - 5.2 4 (1 H . m) .
5.5 8 - 5.6 8 (2 H . m) . 6.7 9 (1 H .
t . J = 7.6 3 H s ) . 7.0 6 (1 H . 4 .
J = 7.3 2 H s ) . 7.2 0 - 7.2 2 (1 H .
m)

MASS(EI法, m/•):356(M<sup>†</sup>) 高分解能マススペクトル

計算值 (C21H28O4.M+) 356.1987

突 脚 値 ( M<sup>+</sup>)

356. 2013

# 実施例170

3 - アカルポキシ-3 - ヒドロキシメチル1 6 - メチル-1 6 - フエノキシ-2, 5, 6,
7, 18, 19, 20 - ヘアタノル-3, 3, 4,
4 - テトラアヒドロ-4, 8 - インターm-フエ
= レン PGI<sub>2</sub> (374)

室園で5分間慢性、液は懸濁液となつた。1 規定 塩酸水溶液を液が透明となるまで加え、酢酸エテ ルで3回抽出し、抽出液を中性となるまで加え、酢酸エテ 塩水で洗浄し、酢酸エテルを酸圧留去して黄色油 状で洗浄し、酢酸エテルを酸圧留去して黄色油 大いク社・ローパーカラム8メイプ・シクロへ キサン:酢酸エテル=1:4)で精製し、3-ア カルポキシー3-ヒドロキシメチルー18-メチ ルー16-フエノキシー2・5・6・7・18・1 19・20-ヘプテノルー3・3・4・4-テト ラアヒドロ4・8-インターm・フェニレンPGI<sub>2</sub> (45.1 mg,0.108 mmo4)を収率90%で得 た。これをn-ヘキサン/酢酸エテルで再始晶す ると白色細晶が得られた。この構造は以下のデー メより確認した。

m.p. 1 4 6 ~ 1 4 7 C

IR(KBr在): 3360.3070.2998.2980. 2945.2915.2230.1592.

アルゴンガスで置換した25㎡のフラスコへ
16-メテル-16-フェノキシ-2,5,6,
7・18,19,20-ヘブタノル-3,3・4。
4-テトラデヒドロー4,8-インダーローフェ
エレンPGI2メテルエステル(54号,0,120mmol)を入れ、無水トルエン(3㎡)を加え、
撹拌して脳凋蔽とした。-22℃に冷却して1.5
現定水素化少イソプテルアルミニウムートルエン
層液を0.48㎡加えて同温度で30分間、次いで
温度を0℃まで上げて20分間浸拌した。低は透明となつた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え

1488,1479,1442,1400,
1382,1365,1350,1330,
1325,1310,1298,1270,
1257,1238,1220,1203,
1185,1163,1135,1120,
1095,1082,1077,1050,
1025,999,962,950,942,
915,890,872,860,837,
815,783,760,743,710,

NMR(400 MHs.CDCL<sub>3</sub>, 8): 1.24(3H, a),
1.26(3H. s), 1.90(1H. 電圧い
a), 2.05-2.13(1H. m), 2.31
(1H. 電圧い a), 2.47-2.53(1H.
m), 2.64-2.70(1H. m), 3.06
(1H. 電圧い a), 3.48-3.52
(1H. m), 3.96-4.01(1H.
m), 4.19-4.21(1H. m),

4.5 2 ( 2 H .  $_{\rm H}$  ) , 5.1 9 - 5.2 5 ( 1 H ,

m),5.69-5.86(2H,m),6.76-

6.80 (1H.m).6.98-7.00 (1H.

m).7.05-7.06(2H.m).7.11-

7.31 (4H,m)

MASS(EI法, m/\*):420(M+)

高分解能マススペクトル

計算個(C26H26O5.M+) 420.1936

実別値(M<sup>+</sup>)

4 2 0.1 9 1 4

(以下余日)

# **実施例171**

# 胃粘度保護作用 (Cytoprotection)

A.Robert (Gastroenterology, 77(3),443 (1979))の方法に単じ、化合物経口投与後30分に0.2 N NaOH を経口投与し、1時間後物物をクロロホルム麻酔により取し胃を割出し5%ホルマリン核で固定後、大増に沿つて開き胃体部に生じた出血液の長さを測定合計し債瘍指数とする。対照群の指数を100%としたとき、債瘍指数を50%に減少させる化合物の用量をED<sub>50</sub>値として表わす。

本方法で本発明の化合物の活性を評価した結果 を表1にまとめて示す。

表 1 育粘膜保護作用

化合物	ED 3 0 (#g/kg)
1 5 6	1 1. 3
1 6 4	9. 6
1 6 8	3 0.5

化合物	ED <sub>50</sub> (#g/kg)	化合物	ED <sub>50</sub> (#g/kg)
1 7 2	4. 6	2 5 2	6. 5
1 7 6	4.1	2 5 6	3. 2
1 8 0	2. 9	2 6 0	5 1. 4
184	2. 3	2 6 3	1 3. 7
188	2. 8	2 6 6	3 1. 2
1 9 2	3. 9	2 7 0	2 5. 5
1 9 6	1 5 0	2 7 4	9. 6
200	3. 6	2 7 8	3. 1
208	0. 9 2	2 8 1	2. 4
2 1 0	1 0 9	2 8 5	3, 5
2 1 8	0. 2 7	289	4. 0
2 3 0	9. 7. 4	3 0 1	3 8. 5
230	9. 7. 4	3 0 5	1 -3. 1
2 3 4	1 2.4	3 0 9	7. 4. 7
2 3 8	4. 9	3 1 3	2 1. 1
2 4 1	8. 1 7	3 1 7	0.49
2 4 4	8. 5 2	3 2 1	0. 5
2 4 8	3 1, 1	3 7 1	2 7, 9

突施例172

# 幽門絶紮法による胃酸分泌抑制作用

Shay 法(Gastroenterology, 5,43(1945))
に単じ、エーテル麻酔下にラットの腹部を正中切開し幽門部を糸で幼生する。同時に十二指腸内に化合物を注射し、閉じる。5時間後に再び開腹し食道を鉛箔長胃全制を行ない、大崎に切り込みを入れ内容物を目盛付途心質に移す。3000rpmで10分間遠心後胃液量を読み、上清の一部をとり出スタット(ラジオメーター社)で出てまて0.1 NNaOHを用いて満定する。胃核量を軽、酸素度をmEq/Mで張わし1群5例の平均を対照群の量と比べその50多まで抑制する用量をED<sub>50</sub>値として計算した。

本方法で本発明の化合物の活性を評価した結果を表 2 にまとめて示す。

	ED 3 0 (mg/kg)				
化合物	改 皮	胃液量			
2 8 1	0. 5	0. 4 6			
2 8 5	1. 2	0.88			
289	0.97	0. 4 3			
309	2. 0 1	0.805			
3 1 3	0. 3 1	0. 4 2			
3 2 1	0. 3 2	0. 1 2			
3 7 1	4.6	> 1 0			

# 與施例173

# 胃液分泌抑制作用

域性 S D ラットをウレタン麻酔下に関放し、前 胃部につくつた孔から 2 重カニユーレを挿入し胃 内を生理食塩水で腐成し、促出する胃酸を円メー ターでモニターする (M.Ghosh, H.Sehild, Br.J. Pharmacol., 13,54(1958))。胃液分泌は 0.05 μg/kg/mln でペンタガストリン持続注入

表 2 胃酸分泌抑制作用 (Shay法)

	ED 5 q ( **p/kp )				
化合物	被度	胃放量			
1 5 6	2. 3 3	0. 3 3			
1 6 0	0. 4 5	0.097			
1 6 4	0.89	1. 3 4			
180	1. 7 8	0. 5 1			
208	0. 2 7	0. 1 4			
2 1 3	0. 2 3	0.087			
2 3 0	0.88	0.33			
2 3 4	0.88	0.086			
2 4 1	2. 8	1. 8			
2 4 4	> 1 0	3. 5			
256	0. 1 1	0. 0 4 4			
260	4. 5	5. <b>2</b>			
2 6 3	1. 3	0.58			
2 7 4	0.88	0. 2 6			
2 7 8	1. 1	0.63			

により刺承し出が約4.0 に安定した時に化合物を大腿静脈から注入し、胃酸分泌抑制により出が上昇しはじめてから回復するまでの曲級がかこむ面積を相様に胃像分泌抑制効果を測定する。PGE2の値を1としたときの効力比をPGE2 比で裂わし効力を比較する。

本方法で本発明の化合物の活性を評価した結果 を装3にまとめて示す。

表3 胃液分泌抑制作用

化合物	相対効力比 (PGE <sub>2</sub> -1)
PGE <sub>2</sub>	1
156	39
160	13
164	1 2
168	3.5
172	1 9
176	48 .
	1

表 3 つづき

表 3 つづき

化合物	相对効力比 (PGE <sub>2</sub> -1)	化合物	相対効力比 (PGE <sub>2</sub> -1)
180	7 2	263	4 2
184	8 5	286	7.2
188	2 3	270	1 6
192	0.7	274	1 2
200	3.0	278	6.9
208	4 5	281	1 0
210	1 3	285	4.1
213	41	289	17
230	1.4	293	4.8
234	4.1	297	7 5
238	11	3 0 1	1 6
241	2.1	305	9 9
244	3.9	309	3 3
248	1 3	313	5 3
252	1 3	3 1 7	6 2
256	7.8	3 2 1	4 1
260	1 3	371	8

突炮例174

# 血小板凝集抑制作用

ヒト肘正中静脉より採血した血液を 8 0 0 romで1 0分間速心し上部を多血小根血漿 (PRP) として採取する。PRPを小試験管に分注しアデノシン-2-リン酸 (ADP)を添加(最終過度1 0 μM)して血小板凝集を誘発させ、その大きさを血小板凝集砂定強性(現化電機、東京)により摂度の変化として側定する。化合物は ADP 添加の 1 分前に加え、聚集を 5 0 条抑制する濃度を IC 50 値として針算する。

本方法で本発明の化合物の活性を評価した結果を投るにまとめて示す。

(以下杂白)

# 要4 血小板聚集抑制作用

化合物	IC <sub>50</sub> (mg/ml)
1 5 6	0.5 6
160	0.4 1
164	1.35
168	1.54
172	2.1
. 184	2 4
188	6.9
192	8
200	0.3 7
208	0.4 7
210	3 0
213	0.0 7 5
218	0.1 6
2 3 0	0.1 9
2 3 4	0.2 6
2 3 8	0.24
241	1 2

表4 つづき

化合物	IC <sub>50</sub> (rg/al)
2 4 6	2 8
256	0.0 8 8
260	3.5
263	3.4
266	2.3
270	1.6
274	1.35
2 7 ម	0.7 9
281	0.8 2
285	0.23
289	0.7 4
297	1 3
305	90
309	7 2
3 2 1	0.33

# 突施例175

# 血圧降下作用

ウイスター系雄性ラットをクロラロース麻酔下 に頚動脈にカテーテルを留置する。カテーテルは 圧トランスデューサを介してポリグラフに接続し 頭動駅圧を御定する。化合物は大腿動脈に接続し たカテーテルから注射する。血圧降下の用量反応 曲線から25mmHg下降する用量をED<sub>25</sub>値とし、 効力を比較する。

本方法で本発明の化合物の活性を評価した結果 を表5にまとめて示す。

表5 血压降下作用

化合物	ED <sub>25</sub> (#8/kg)
156	0.4 6
160	0.2 3
168	0.4 9
172	0.7 2

表 5 つづき

扱う つづき

,		25 99g		
化合物	ED <sub>25</sub> (#8/19)	化合物	ED <sub>25</sub> (#8/kg)	
176	0.6 9	260	0.9 8	
180	0.6 9	263	0.2 3	
184	0.5	266	0.3 2	
188	1.5	270	0.1 2	
192	0.5 9	2 7 4	0.0 5 3	
200	0.1 6	278	0.1 1	
208	0.0 7 4	281	0.1 4	
2 1 0	0.8 9	285	0.0 5 5	
213	0.0 2 3	289	- 0.0 8 4	
2 1 8	0.0 4 5	293	4 6	
2 3 0	0.0 9 4	297	0.3 4	
234	0.3 4	301	0.3 6	
2 3 8	0.1 4	305	0.5 5	
2 4 1	0.083	309	0.3	
244	0.47	3 1 3	2.1	
248	1 1.0	317	1.3	
252	5.6	3 2 1	0.2 2	
256	0.1	371 .	2.4	

# 特開昭62-265279 (335)

# 突施例176

# 抗高脂血症作用

体盤約2008の雄性Wistar 系ラツト(1群 n = 5 )を終夜絶食して使用する。 6.2 5 % Triton WR-1339 生理食塩水溶液を体重1 0 0 8 あたり0.36叫、尾静脈より注射して高脂血症を 作成した。楽物 (0.3 my/kg×2)は Triton 舒 注接3時間後及び7時間後に絡口投与した。対照 群には蒸留水を集物投与群と同様に投与した。 Triton 投与24時間後に採血し、血漿器コレス テロール (TC)、甜脂質 (TG) および HDLコレス テロール (HDL-C)を創定した。

本発明の化合物の投与により有意にTC.TG の レベルが減少した。又 HDL-Cは変化したいが上昇 するという有用な薬理効果が認められた。結果を 炎もに示す。

Щ 东 룁 ஊ × 诨 9 ĸ

HDL-C(8.D.)	28(11)	46(4)**	\$0(6)**	42(13)	39(6)	34(12)	39(12)
TG (S.D.)	732(347)	132(35)**	141(31)**	205(101)*	116(32)**	363(226)	277(110)*
TC (8.D.)	267(43)	104(94)**	109(14.5)**	153(45)**	92(15)**	164(45)**	168(35)**
(化合物	孫留太(対照)	208	321	313	256	234	31.7

deviation 模型编盘 standard ä

第1頁の続き

@Int.Cl.4

識別記号

庁内整理番号

// A 61 K 31/557

ABN ABR ACB ACJ ACV AEL

C 07 D 493/04

A-8615-4C

優先権主張

⑫昭61(1986)1月24日邸日本(JP)動特願 昭61-13418

發昭61(1986)1月24日發日本(JP)動特願 昭61-13419